

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 1 月 3 日 (03.01.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/00259 A1(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/496, 31/495, A61P
25/24, 25/22, C07D 295/12, 239/42, 215/12, 307/81,
209/14, 333/20, 311/80, 261/20, 211/44, 211/70, 295/06,
295/02, 295/08, 295/14, 211/20, 211/22Shigeyuki) [JP/JP]. 大久保武利 (OKUBO, Taketoshi)
[JP/JP]. 小川伸一 (OGAWA, Shin-ichi) [JP/JP]. 石井孝
明 (ISHII, Takaaki) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区
高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05524

(74) 代理人: 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo); 〒170-8633
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社
特許部 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 6 月 27 日 (27.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-192856 2000 年 6 月 27 日 (27.06.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号
Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

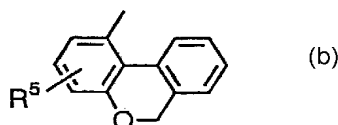
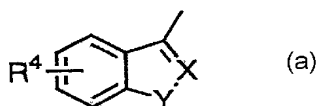
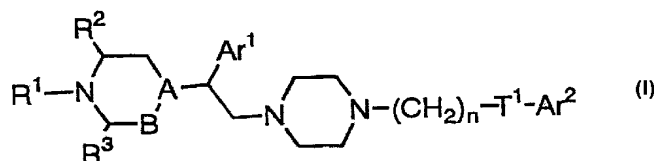
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中里篤郎
(NAKAZATO, Atsuro) [JP/JP]. 茶木茂之 (CHAKI,

[続葉有]

(54) Title: REMEDIAL AGENT FOR ANXIETY NEUROSIS OR DEPRESSION AND PIPERAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 不安神経症又はうつ症治療薬、及びピペラジン誘導体

(57) Abstract: A remedy for anxiety neurosis or depression which contains an MC₄ receptor antagonist as the active ingredient; and a piperazine derivative represented by the formula [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ar¹ represents (un)substituted phenyl, etc.; Ar² represents (un)substituted naphthyl, quinolyl, a group represented by the formula [a] (wherein R⁴ is hydrogen or halogeno; and X-Y is CH-NH, CH-O, CH-S, or N-O), or a group represented by the formula [b] (wherein R⁵ is hydrogen, hydroxy, or C₁₋₁₀ alkoxy); R¹ represents hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, etc.; R² and R³ are the same or different and each is hydrogen or C₁₋₁₀ alkyl; A-B represents N-CH₂, CH-CH₂, C(OH)-CH₂, or C=CH; T¹ represents a single bond, -O-, etc.; and n is an integer of 1 to 10.

[続葉有]



WO 02/00259 A1

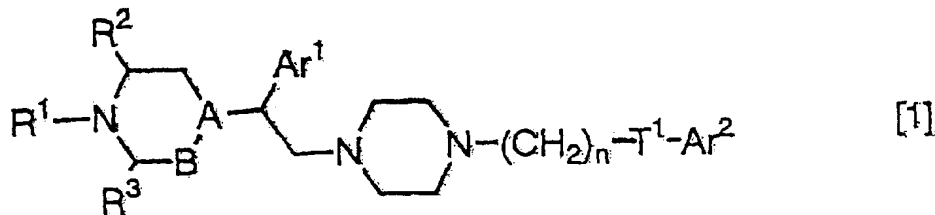


添付公開書類:
— 国際調査報告書

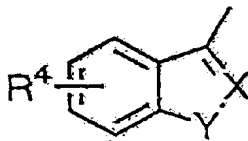
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

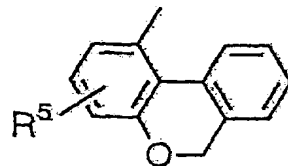
MC₄受容体アンタゴニストを有効成分とする不安神経症又はうつ病治療薬、及び式[1]



[式中、Ar¹は（置換）フェニル基等、Ar²は（置換）ナフチル基、キノリル基、式



(式中、R⁴は水素原子又はハロゲン原子、X-YはCH-NH、CH-O、CH-S又はN-Oである。)で表される基又は式



(式中、R⁵は水素原子、水酸基又はC₁₋₁₀アルコキシ基である。)で表される基であり、R¹は水素原子、C₁₋₁₀アルキル基等、R²及びR³は同一又は相異なって水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基、A-BはN-CH₂、CH-CH₂、C(OH)-CH₂又はC=CHであり、T¹は単結合、-O-等、nは1~10の整数である。]で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩を提供する。

明 細 書

不安神経症又はうつ症治療薬、及びピペラジン誘導体

背景技術

本発明は、MC₄受容体アンタゴニストを有効成分とする不安神経症又はうつ症治療薬、及びMC₄受容体アンタゴニスト作用を有する新規ピペラジン誘導体に関する。

最近の病態生理学の進歩により、不安神経症及びうつ病の発症機序としてストレスが深く関与していることが示唆されている。ストレスにより引き起こされる脳内反応としては、視床下部－下垂体－副腎系の機能異常を代表とする神経内分泌系の機能異常が知られている。このような背景から、最近、視床下部に存在し、神経内分泌系に影響を与える神経ペプチドがうつ・不安の発症原因として注目されている。

このような神経ペプチドとして、コルチコトロピン・リリーシング・ファクター（CRF）、プロオピオメラノコルチン（POMC）等が挙げられる。CRFは視床下部－下垂体－副腎系の亢進等ストレス反応の中心的役割を果たすことが示され、不安・うつ症の関連も示唆されている。POMCから生成されるメラノコルチン類〔副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、メラニン細胞刺激ホルモン（MSH）〕は視床下部における主要な神経ペプチドであるが、メラノコルチン受容体に作用する物質についてのストレス反応及びうつ・不安症への関与は報告されていない。

メラノコルチン受容体はMC₁～MC₅まで5つのサブタイプに分類される。これらのサブタイプの中でメラノコルチン受容体サブタイプMC₄に関して、ペプチド性の選択的アゴニスト及びアンタゴニストが報告されている。しかし、これらのアゴニスト及びアンタゴニストに関して、これまでストレス反応及び抗不安作用については全く報告されていない。本発明化合物である表1中の化合物4は組み換えヒトメラノコルチン受容体において選択性の高いアンタゴニストとして作用している。

メラノコルチン受容体サブタイプと不安・うつ症との関係及びストレス反応との関連、及び新規ピペラジン誘導体について検討した。

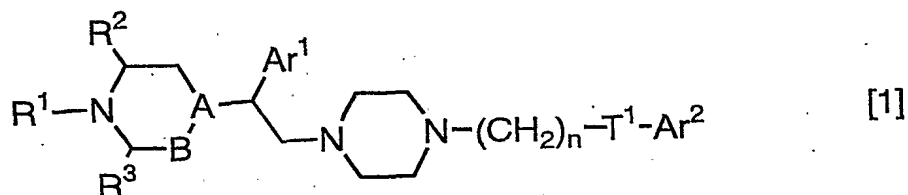
発明の開示

上記課題について鋭意検討した結果、MC₄受容体アゴニストが不安惹起作用を示し、MC₄受容体アンタゴニストが抗ストレス、抗不安及び抗うつ作用を示したことによりMC₄受容体アンタゴニストが不安神経症及びうつ症の治療に有効であることを見出した。さらに、MC₄受容体アンタゴニストである新規ピペラジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

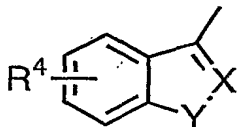
以下、本発明を説明する。

本発明は、以下に示す項目1～3より成り立っている。

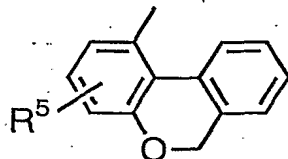
1. MC₄受容体アンタゴニストを有効成分とする不安神経症又はうつ症治療薬。
2. MC₄受容体アンタゴニストが、式[1]



〔式中、Ar¹はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基又は置換ナフチル基であり、Ar²はナフチル基、置換ナフチル基、キノリル基、式



(式中、R⁴は水素原子又はハロゲン原子であり、X-YはCH-NH、CH-O、CH-S又はN-Oである。) で表される基又は式



(式中、R⁵は水素原子、水酸基又はC₁₋₁₀アルコキシ基である。) で表される基

であり、 R^1 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-10} アルケニル基、フェニル基、1-シアノエチル基、ピリミジン-2-イル基又はアミジル基であり、 R^2 及び R^3 は同一又は相異なって水素原子又は C_{1-10} アルキル基であり、 $A-B$ は $N-CH_2$ 、 $CH-CH_2$ 、 $C(OH)-CH_2$ 又は $C=CH$ であり、 T^1 は単結合、 $-N(R^6)-$ (R^6 は水素原子又は C_{1-10} アルキル基である。)、 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-C(=O)-$ であり、 n は T^1 が単結合、 $-CH=CH-$ 又は $-C(=O)-$ のときは1~10の整数であり、 T^1 が $-N(R^6)-$ 又は $-O-$ のときは2~10の整数である。]で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩である不安神経症又はうつ症治療薬。

3. 前記式[1]で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

本発明において、 MC_4 受容体に属するアンタゴニストとは、 MC_4 受容体を拮抗する作用を有する化合物である。好ましくは、 MC_4 受容体を発現させた細胞を使用し、J. Biol. Chem., 268: 15174-15179, 1993に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、 MC_4 受容体に対する親和性において α -MSHと同等以上の親和性を示し、さらに、 α -MSHにより刺激されるcAMP量をcAMP測定キットにより測定した時、 α -MSHの作用に拮抗する物質をいう。

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において「 C_{x-y} 」とは、その後続く基が $x \sim y$ 個の炭素原子を有することを意味する。

置換フェニル基とは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、式 $NR^{11}(R^{22})$ (式中、 R^{11} 及び R^{22} は同一又は異なって水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、又は隣接する窒素原子と共に5~8員の環状アミンを形成する基を示す。)で示される基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された1~3個の基で置換されたフェニル基であり、好ましくは C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基が1

又は2個置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された1～3個の基で置換されたフェニル基である。これらは、例えば2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-プロピルフェニル基、3-プロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、2-シクロペンチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、4-ニトロフェニル基、4-アミノフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、4-ビフェニル基等である。

置換ナフチル基とは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルコキシ基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-5} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、式 $NR^{33}(R^{44})$ （式中、 R^{33} 及び R^{44} は同一又は異なって水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示すか、又は隣接する窒素原子と共に5～8員の環状アミンを形成する基を示す。）で示される基及びトリフルオロメチル基から任意に選択された1～3個の基で置換されたナフチル基であり、好ましくは C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基が1又は2個置換したアミノ基から任意に選択された1～3個の基で置換されたナフチル基である。これらは、例えば2-メチルナフタレン-1-イル基、3-メチルナフタレン-1-イル基、4-メチルナフタレン-1-イル基、2-エチルナフタレン-1-イル基、3-エチルナフタレン-1-イル基、4-エチルナフタレン-1-イル基、2-プロピルナフタレン-1-イル基、3-プロピルナフタレン-1-イル

基、4-プロピルナフタレン-1-イル基、2-メトキシナフタレン-1-イル基、3-メトキシナフタレン-1-イル基、4-メトキシナフタレン-1-イル基、6-メトキシナフタレン-1-イル基、4-エトキシナフタレン-1-イル基、4-イソプロポキシナフタレン-1-イル基、4-ベンジルオキシナフタレン-1-イル基、2-ヒドロキシナフタレン-1-イル基、4-ヒドロキシナフタレン-1-イル基、2-メトキシカルボニルメトキシナフタレン-1-イル基、2-カルバモイルメトキシナフタレン-1-イル基、2-フルオロナフタレン-1-イル基、3-フルオロナフタレン-1-イル基、4-フルオロナフタレン-1-イル基、2-クロロナフタレン-1-イル基、3-クロロナフタレン-1-イル基、4-クロロナフタレン-1-イル基、2-ブロモナフタレン-1-イル基、3-ブロモナフタレン-1-イル基、4-ブロモナフタレン-1-イル基、4-ニトロナフタレン-1-イル基、4-アミノナフタレン-1-イル基、4-トリフルオロメチルナフタレン-1-イル基、4-ジメチルアミノナフタレン-1-イル基等である。

C₁₋₁₀アルキル基とは炭素原子数1~10の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等である。C₃₋₈シクロアルキル基とは炭素原子数3~8のシクロアルキル基であり、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等である。C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基とは炭素原子数3~8のシクロアルキル基が置換したC₁₋₅アルキル基であり、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等である。

C₃₋₁₀アルケニル基とは炭素原子数3~10の直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル基であり、例えばアリル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-4-イル基、1-ペンテン-5-イル基、2-ペンテン-5-イル基、プレニル基等である。

C₁₋₁₀アルコキシ基とは炭素原子数1~10の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキ

シ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基等である。C₃₋₈シクロアルコキシ基とは炭素原子数3～8のシクロアルコキシ基であり、例えばシクロプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基等である。C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基とは炭素原子数3～8のシクロアルキル基が置換したC₁₋₅アルコキシ基であり、例えばシクロプロピルメトキシ基、シクロペンチルメトキシ基、シクロヘキシルエトキシ基等である。

C₁₋₆アルキル基が1又は2個置換したアミノ基とは炭素原子数1～6の直鎖状、分岐鎖状のアルキル基が1又は2個置換したアミノ基であり、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基などである。

式NR¹¹(R²²)で示されるアミノ基は、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等である。また、式NR¹¹(R²²)で示される環状アミノ基は、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等である。

式NR³³(R⁴⁴)で示されるアミノ基は、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等である。また、式NR³³(R⁴⁴)で示される環状アミノ基は、例えばピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等である。

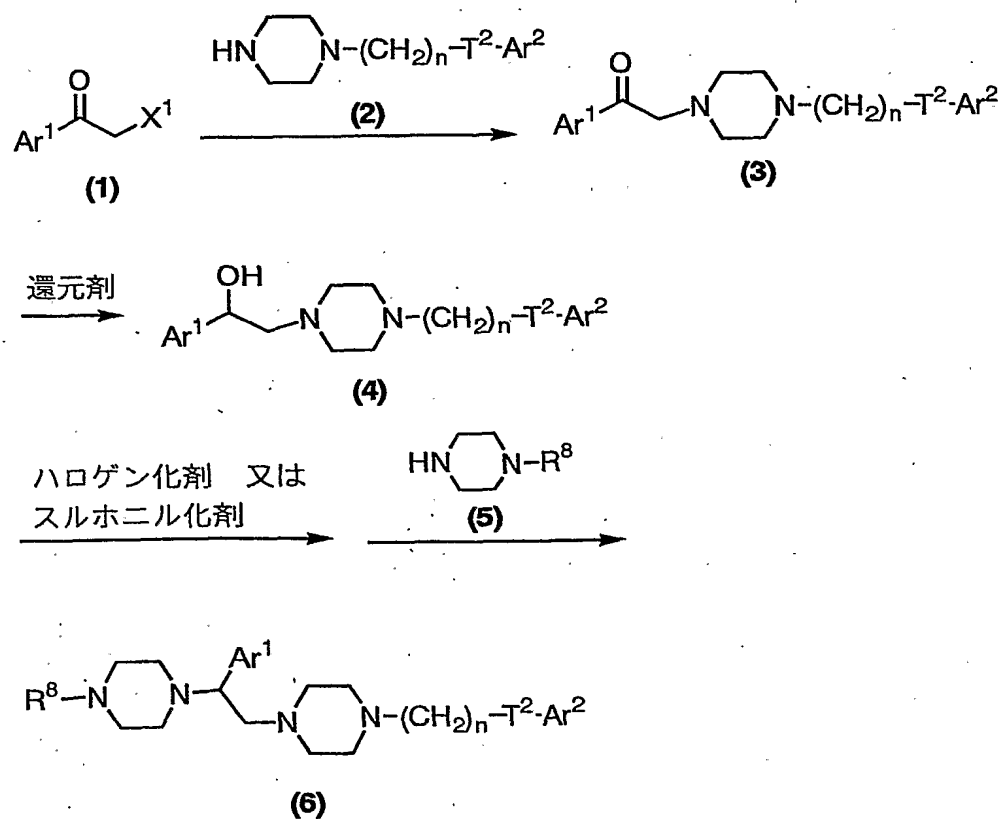
ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸等の鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩等である。

式[1]の化合物は、以下の一般的製造法1～17によって製造することがで

きる（以下の反応式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^6 、 T^1 及び n は前記と同意義であり、 X^1 は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 A^1-B^1 は $CH-CH_2$ 、 $C(OH)-CH_2$ 又は $C=CH$ を示し、 T^2 は単結合、 $-N(R^6)-$ 又は $-O-$ を示し、 R^7 は C_{1-10} アルキル基を示し、 R^8 は C_{1-10} アルキル基、 C_{3-10} アルケニル基、フェニル基又はピリミジン-2-イル基を示し、 R^9 は t -ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基等の一般的なアミノ基の保護基を示し、 R^{10} は C_{1-10} アルキル基、1-シアノエチル基又はアミノ基を示し、 R^{11} は t -ブトキシカルボニル基以外の R^9 を示し、 Boc 基とは t -ブトキシカルボニル基を示し、 Bn 基とはベンジル基を示し、 $*$ は光学活性であることを示す。）。

[一般的な製造法1]

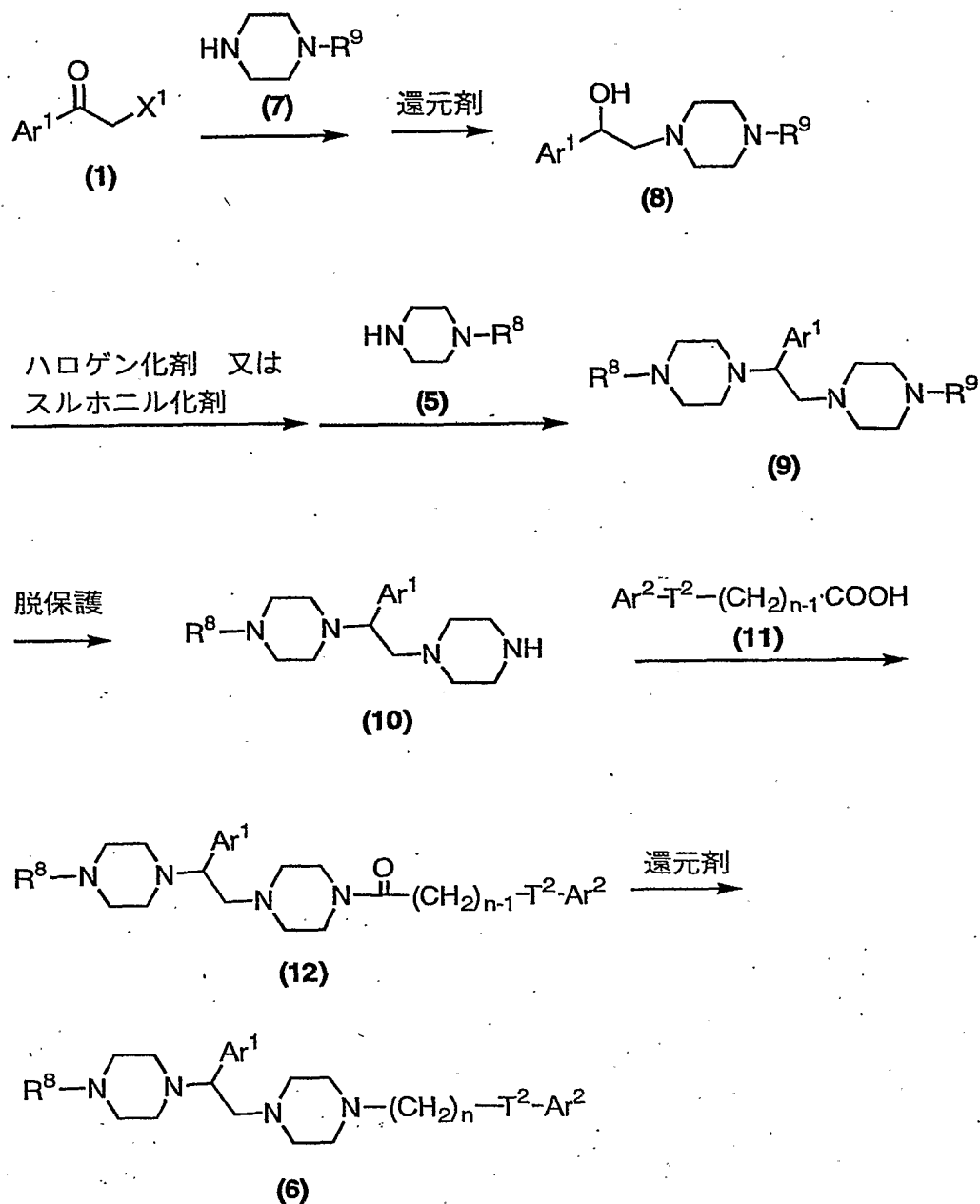


化合物(1)と化合物(2)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応し化合物(3)へ変換後、カルボニル基を不活性溶媒中で還元し化合物(4)を合成す

ることができる。化合物(4)をハロゲン化剤又はアルキルスルホニルハライド、アリールスルホニルハライド等のスルホニル化剤を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させて水酸基を適当な脱離基へ変換した後、化合物(5)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって本発明化合物(6)を得ることができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類を示し、還元とは、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、L-Selectride、K-Selectride等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。ハロゲン化剤とは、例えばチオニルクロリド、チオニルブロミド又はホスホリルクロリド等の一般的な水酸基のハロゲン化剤を示す。アルキルスルホニルハライド又はアリールスルホニルハライド等のスルホニル化剤とは、例えばメタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、トルエンスルホニルクロリド、又はトリフルオロメタンスルホニルクロリド等の一般的なアルコールのスルホニル化剤を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 2]

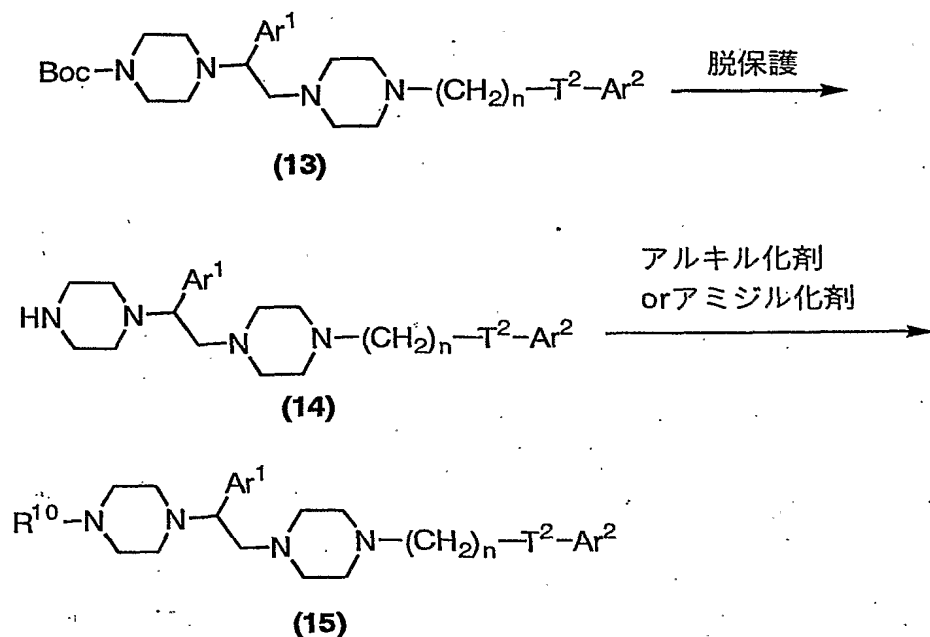


一般的製造法 1 の化合物 (1) から化合物 (6) を得る工程と同様に、化合物 (1) から化合物 (9) を得ることができる。続いて、化合物 (9) のアミノ基の脱保護を行い化合物 (10) とした後、化合物 (11) と不活性溶媒中で縮合し化合物 (12) とし、次いで化合物 (12) のアミド基を不活性溶媒中で還元することにより本発明化合物 (6) を得ることができる。

ここで化合物 (9) の脱保護は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,

THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。縮合とは、例えば酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソプロピルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法3]

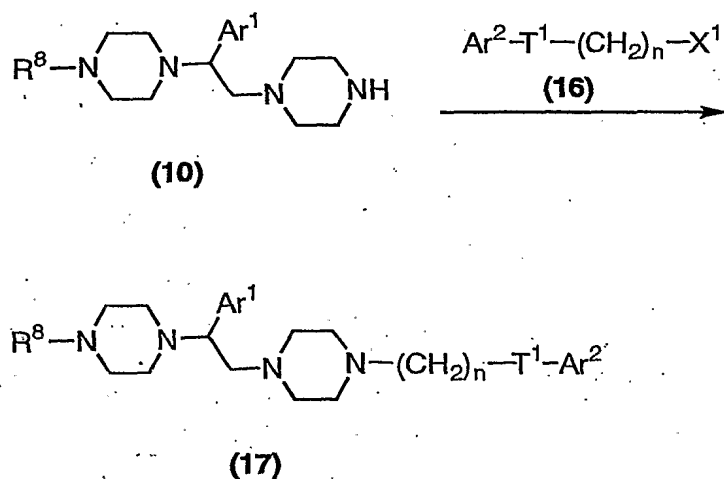


一般的製造法1の化合物(1)から化合物(6)を得る工程と同様に、化合物(1)から化合物(13)を得ることができる。化合物(13)のBoc基の除去を行うこ

とで本発明化合物(14)を得ることができる。続いて、化合物(14)とアルキル化剤、又はアミジル化剤を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させ本発明化合物(15)を得ることができる。

ここで化合物(13)のBoc基の除去は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。アルキル化剤とは、例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1-ブロモプロパン、2-ブロモプロパン、2-ブロモプロピオニトリル等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸アルキルを示し、アミジル化剤とはシアナミド、S-メチルチオウレア、アミノイミノメタンスルホン酸等のアミジル化剤を示す。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法4]

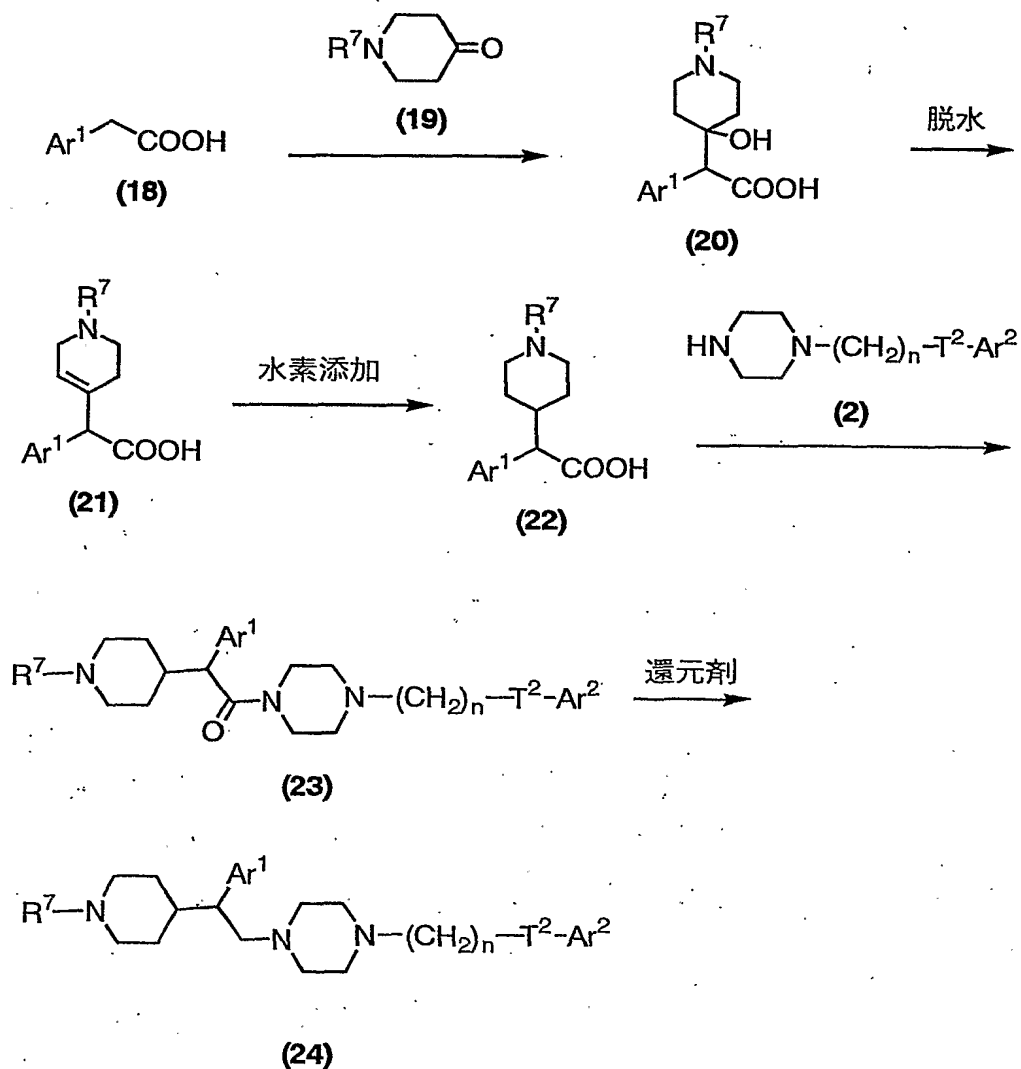


一般的製造法2によって得ることができる化合物(10)と化合物(16)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって本発明化合物

(17)を得ることができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

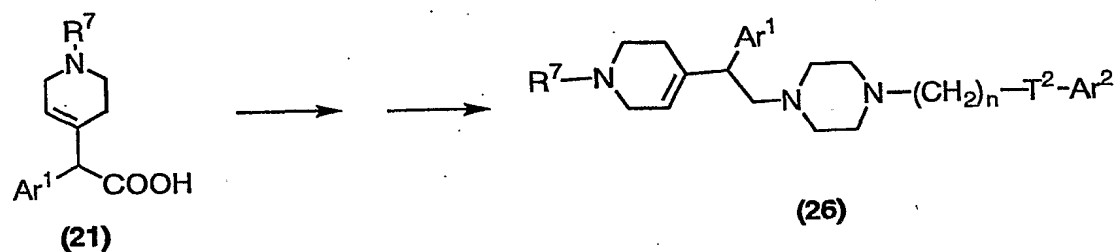
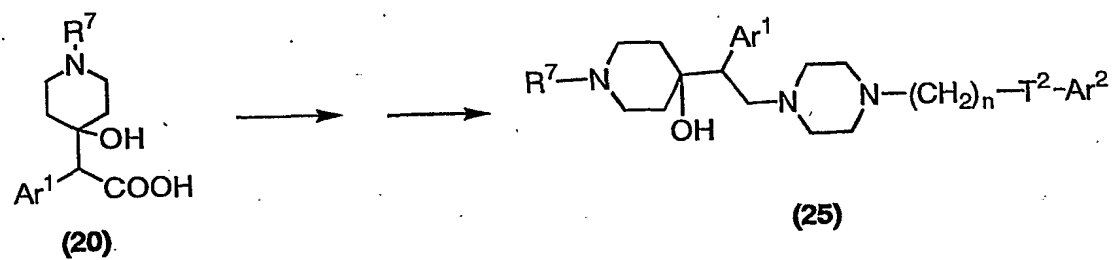
[一般的製造法5]



化合物(18)を不活性溶媒中塩基で処理した後、化合物(19)を反応させ化合物(20)とした後、不活性溶媒中酸で処理することによって化合物(21)を合成することができる。化合物(21)を不活性溶媒中で水素添加して化合物(22)とした後、化合物(2)と不活性溶媒中で縮合し化合物(23)とし、化合物(23)のアミド基を不活性溶媒中で還元することにより本発明化合物(24)を得ることができる。

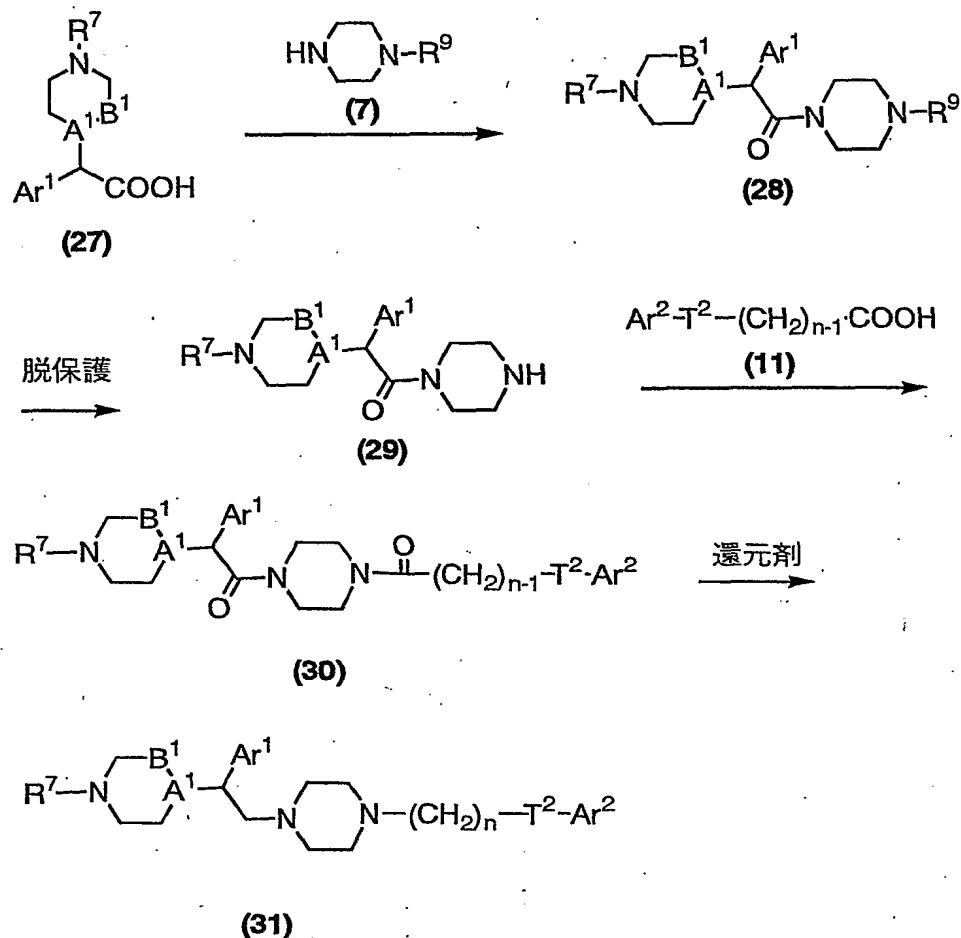
ここで塩基とは、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ソジウムヘキサメチルジシラジド、ポタシウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物である。酸とは、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及び磷酸等の無機酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸類である。水素添加とは、不活性溶媒中、例えばパラジウム炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等の通常用いられる金属触媒を用いて水素雰囲気下反応させることである。縮合とは、例えば酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-Al、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 6]



一般的製造法 5 の化合物 (2 2) から化合物 (2 4) を得る工程と同様に、化合物 (2 0) から本発明化合物 (2 5) 及び化合物 (2 1) から本発明化合物 (2 6) を得ることができる。

[一般的製造法 7]

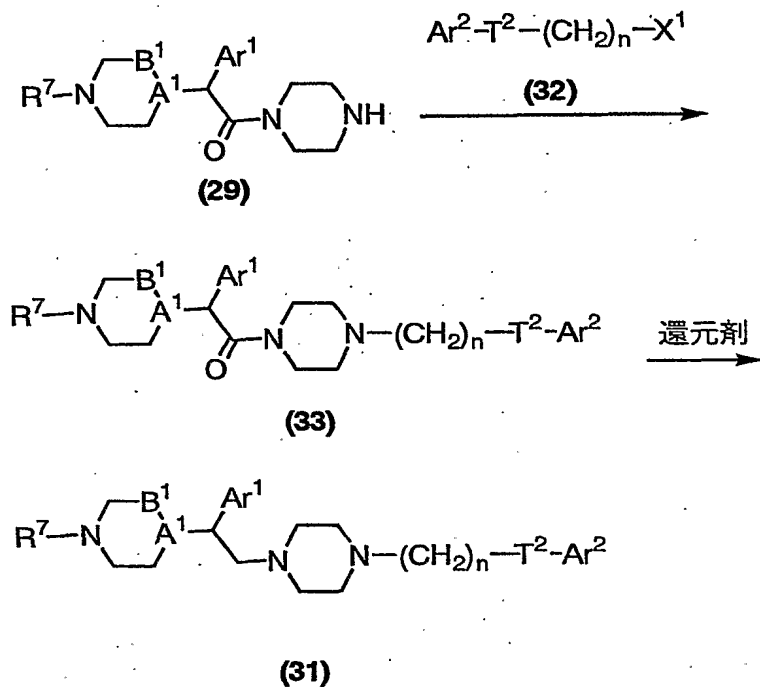


一般的製造法 5 によって得ることができる化合物 (27) と化合物 (7) を不活性溶媒中縮合し化合物 (28) とし、化合物 (28) のアミノ基の脱保護を行い化合物 (29) を合成することができる。化合物 (29) と化合物 (11) を不活性溶媒中で縮合し化合物 (30) とし、化合物 (30) のアミド基を不活性溶媒中で還元することにより本発明化合物 (31) を得ることができる。

ここで縮合とは、例えば酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。化合物 (28) の脱保護は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,

THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS著に記載の方法を用いることができる。還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 8]

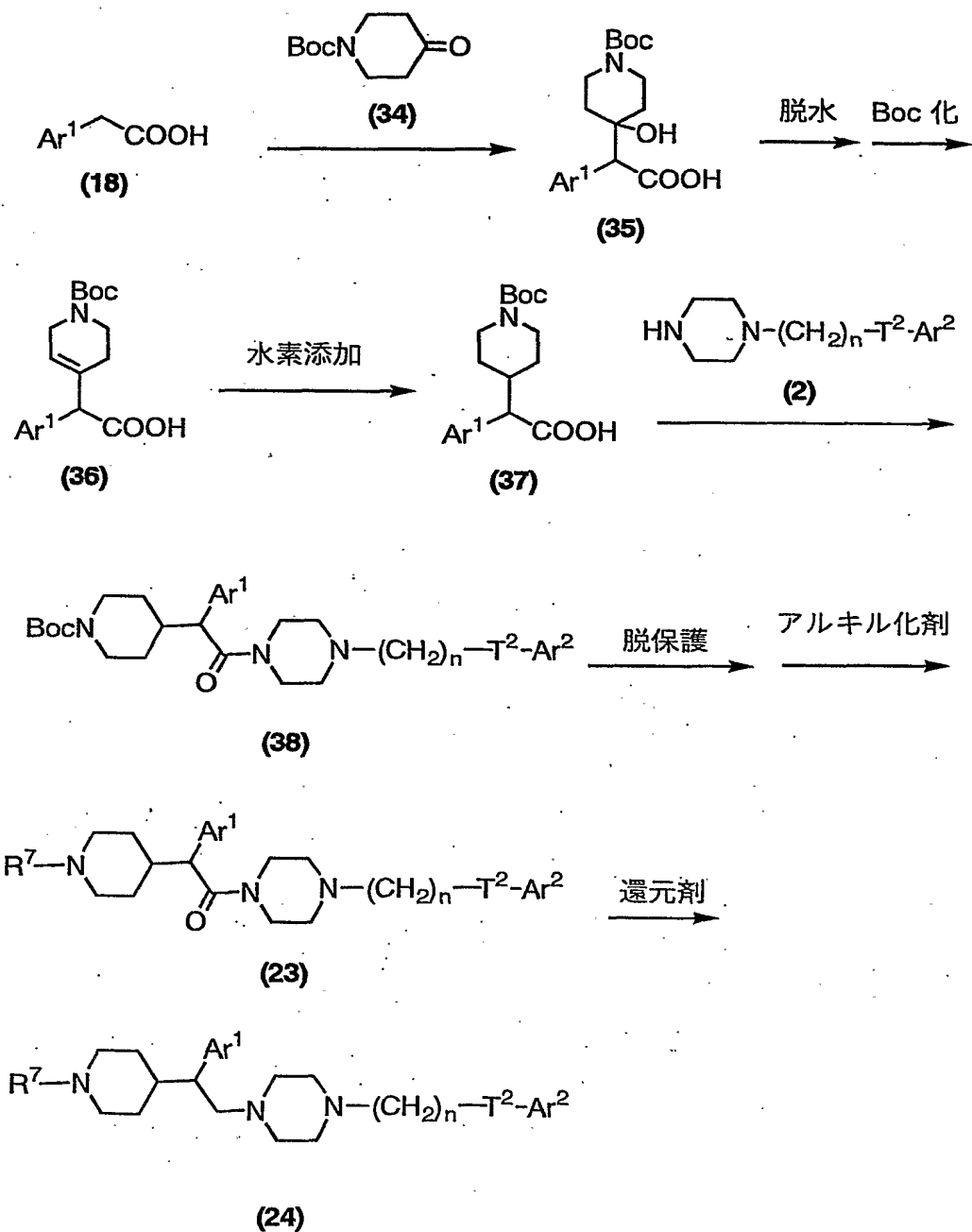


一般的製造法 7 で得ることができる化合物 (29) と化合物 (32) を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって化合物 (33) を合成することができる。化合物 (33) のアミド基を不活性溶媒中で還元することにより本発明化合物 (31) を得ることができる。

ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類である。還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、

水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 9]

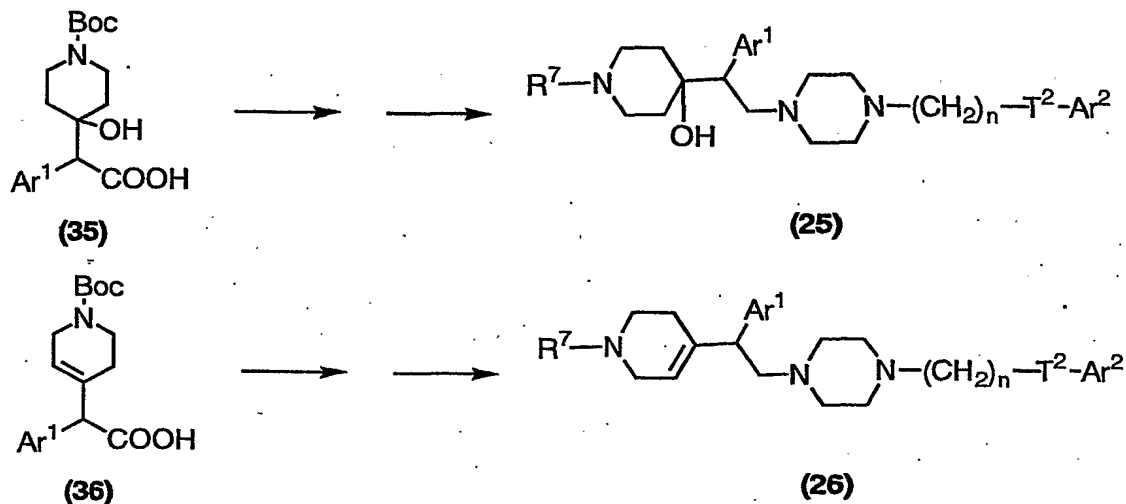


一般的製造法 5 の化合物 (18) から化合物 (20) を得る工程と同様に、化合物 (18) から化合物 (35) を得ることができる。化合物 (35) を一般的製造法 5 の化合物 (20) から化合物 (21) を得る工程と同様の操作を行った後、再度アミノ基を Boc 基で保護することにより化合物 (36) を得ることができる。化合物 (36) を不活性溶媒中で水素添加して化合物 (37) とした後、化合物 (37) と化合物 (2) を不活性溶媒中で縮合し化合物 (38) を得ることができる。化合物 (38) の Boc 基の除去を行った後、アルキル化剤を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることで化合物 (23) を合成することができる。化合物 (23) のアミド基を不活性溶媒中還元することにより本発明化合物 (24) を得ることができる。

ここでアミノ基の Boc 基による保護及び Boc 基の除去は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS 著に記載の方法を用いることができる。水素添加とは、不活性溶媒中、例えばパラジウム炭素、パラジウムブラック、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等の通常用いられる金属触媒を用いて水素雰囲気下反応させることである。縮合とは、例えば酸クロリド又は酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類である。アルキル化剤とは、例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1-ブロモプロパン、2-ブロモプロパン又は 2-ブロモプロピオニトリル等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、又はジエチル硫酸等の硫酸アルキルを示す。還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A1、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチ

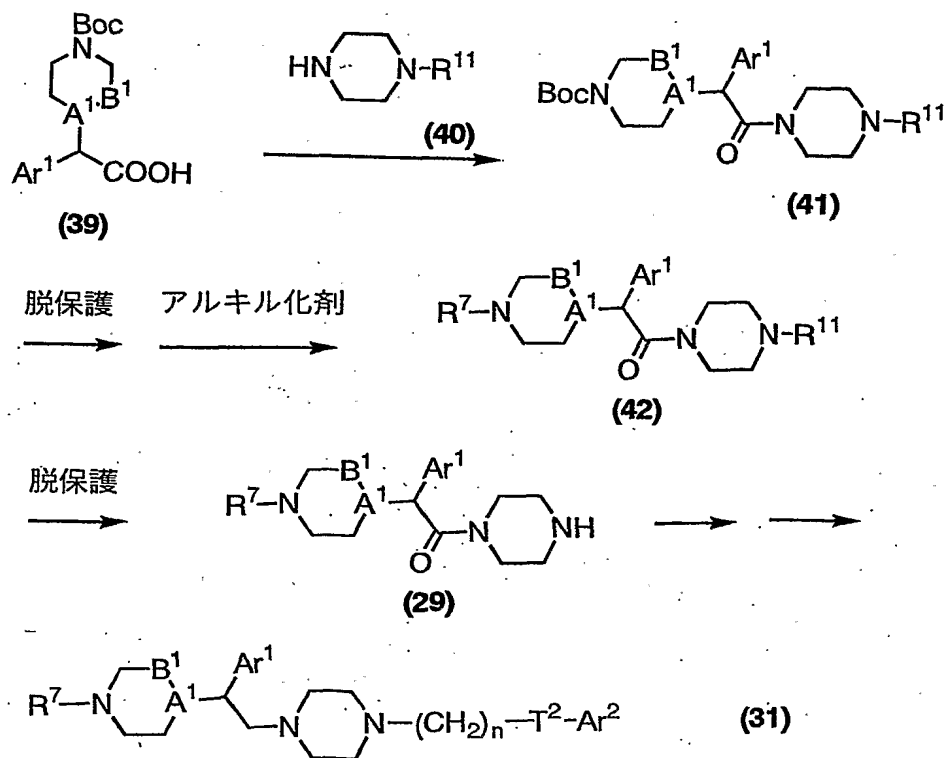
ルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 10]



一般的製造法 9 の化合物 (37) から化合物 (24) を得る工程と同様に、化合物 (35) から本発明化合物 (25) 及び化合物 (36) から本発明化合物 (26) を得ることができる。

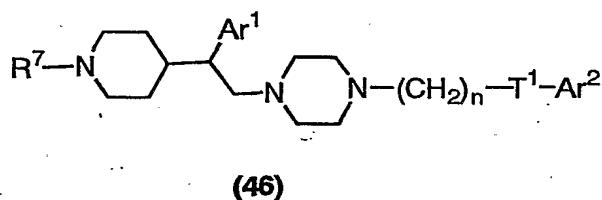
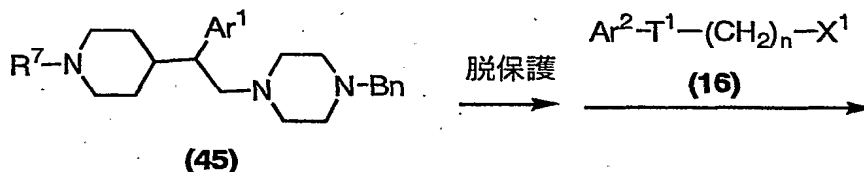
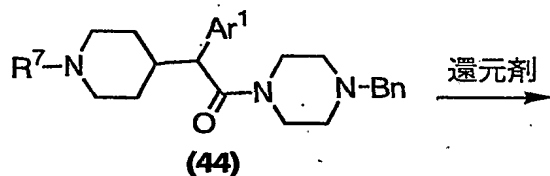
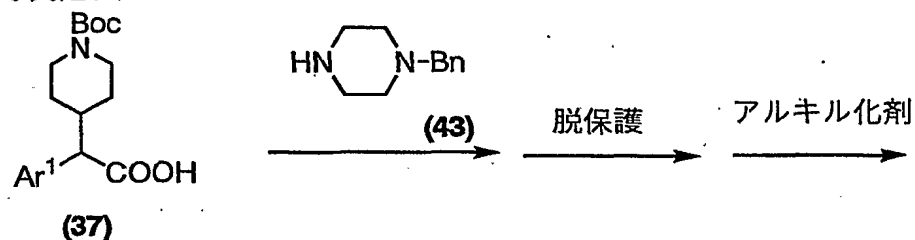
[一般的製造法 11]



一般的製造法 9 で得ることができる化合物 (39) と化合物 (40) を不活性溶媒中で縮合し化合物 (41) とし、化合物 (41) の Boc 基の除去を行った後、アルキル化剤を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させ化合物 (42) 得ることができる。化合物 (42) のアミノ基の脱保護を行い化合物 (26) を合成することができる。以下、一般的製造法 7 の化合物 (29) からの工程若しくは一般的製造法 8 と同様に本発明化合物 (31) を得ることができる。

ここで縮合とは、例えば酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド経由のアミド化、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は 1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、シアノリン酸ジエチル又はカルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用いたアミド化を示す。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類である。アルキル化剤とは、例えばヨウ化メチル、ヨウ化エチル、1-ブロモプロパン、2-ブロモプロパン、2-ブロモプロピオニトリル等のハロゲン化アルキル、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の硫酸アルキルを示す。Boc 基の除去若しくはアミノ基の脱保護は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS 著に記載の方法を用いることができる。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 1 2]



一般的製造法 1 1 の化合物 (3 9) から化合物 (4 2) を得る工程と同様に、化合物 (3 7) から化合物 (4 4) を得ることができる。化合物 (4 4) のアミド基を不活性溶媒中で還元することにより化合物 (4 5) とし、化合物 (4 5) のベンジル基を除去した後、化合物 (1 6) を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で反応させることによって本発明化合物 (4 6) を得ることができる。

ここで還元とは、例えばジボラン等のホウ素系還元剤、水素化アルミニウムリチウム、Red-A 1、水素化ジイソブチルアルミニウム等のアルミニウム系還元剤等を用いた酸性、中性又は塩基性条件の還元を示す。ベンジル基の除去は、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WU TS 著に記載の方法を用いることができる。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等

の無機塩基類である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

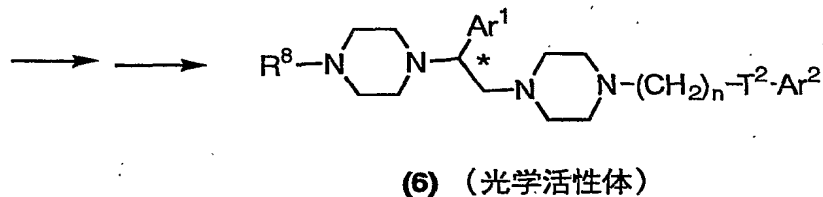
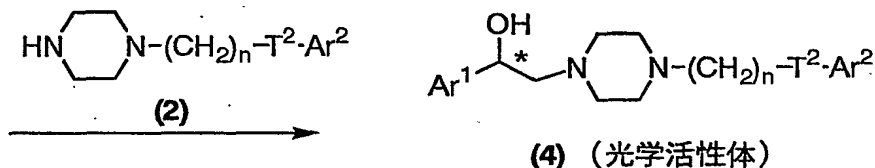
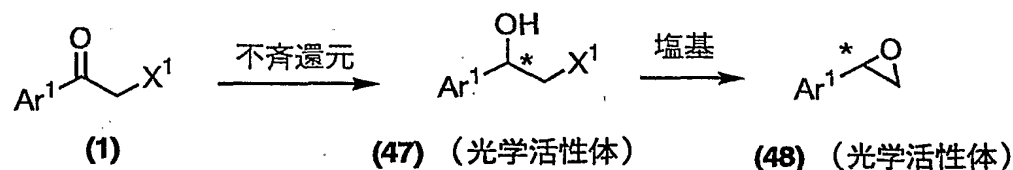
[一般的製造法 13]

光学活性な本発明化合物(6)、(14)、(15)、(17)、(24)、(25)、(26)、(31)又は(46)は、ラセミ体の本発明化合物(6)、(14)、(15)、(17)、(24)、(25)、(26)、(31)又は(46)自身を酸性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割によって得ることができる。また、光学活性な化合物(6)は、ラセミ体の合成中間体(4)、(8)、(9)、(10)又は(12)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法1又は2に記載の方法によって合成することができる。更に、光学活性な化合物(14)又は(15)は、ラセミ体の合成中間体(13)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法3に記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(17)は、ラセミ体の合成中間体(10)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCによる光学分割後、一般的製造法4に記載の方法によって合成することができる。光学活性な化合物(46)は、ラセミ体の合成中間体(45)を酸性キラル分割剤或いはキラル固定相を用いたHPLCに光学分割後、一般的製造法12に記載の方法によって合成することができる。

ここで、酸性キラル分割剤とは(+)又は(-)-ジ-p-トルオイル酒石酸、(+)又は(-)-ジベンゾイル酒石酸、(+)又は(-)-酒石酸、(+)又は(-)-マンデル酸、(+)又は(-)-しょうのう酸、又は(+)又は(-)-しょうのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を示す。

ここでキラル固定相とは、セルロースエステル、セルロースカルバメート、アミロースカルバメート、クラウンエーテル又はポリメタクリレート等の誘導体である。

[一般的製造法 1 4]

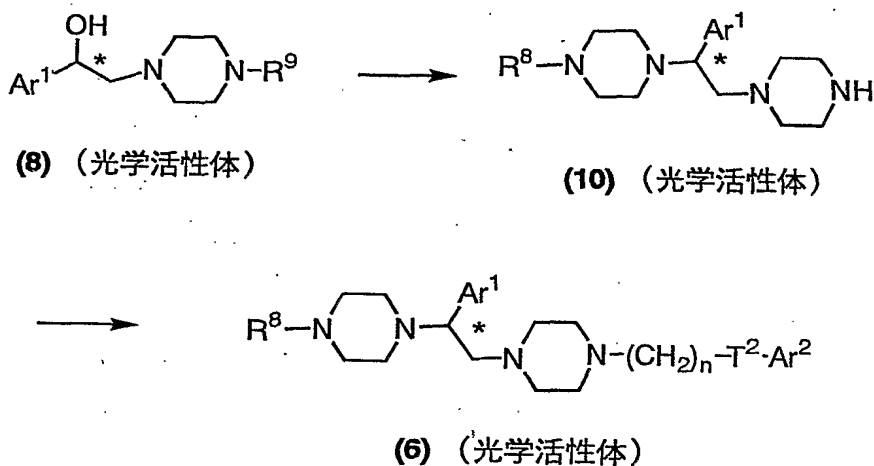


化合物(1)を不活性溶媒中で不斉還元することによって光学活性なアルコール(47)を得ることができる。化合物(47)を塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中で処理することによってエポキシ化した後、化合物(2)と不活性溶媒中で反応させることによって光学活性な化合物(4)を合成することができる。以下、一般的製造法1の化合物(4)から化合物(6)を得る工程と同様に、光学活性な化合物(4)から光学活性な本発明化合物(6)を得ることができる。

ここで不斉還元とは、(R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン、(S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン等のオキサザボロリジン類を不斉補助基として用いたボラン-テトラヒドロフラン錯体による還元、(R)-B-3-ピナニル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、(S)-B-3-ピナニル-9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン、(-)-クロロジイソピノカンフェニルボラン、(+)-クロロジイソピノカンフェニルボラン、(R,R)-2,5-ジメチルボロラン、(S,S)-2,5-ジメチルボロラン、(R)-BINAL-H、(S)-BINAL-H等の光学活性金属水素化物を用いた還元、又は光学活性な

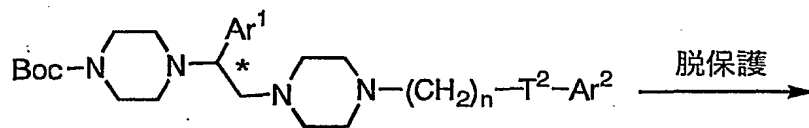
B I N A P ールテニウム錯体等の光学活性な金属触媒を用いた不斉水素化反応等である。塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機アミン類、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ソジウムヘキサメチルジシラジド、ポタシウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、トルエン、ベンゼン等の炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水又はこれらの混合溶媒等である。

[一般的製造法 15]

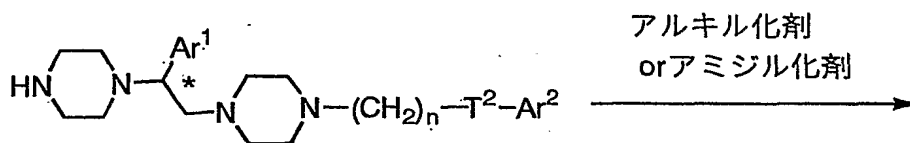


一般的製造法 14 の化合物 (1) から化合物 (4) を得る工程と同様に、化合物 (1) から光学活性な化合物 (8) を得ることができる。以下、一般的製造法 2 の化合物 (8) から化合物 (6) を得る工程と同様に、光学活性な化合物 (8) から光学活性な化合物 (6) を得ることができる。

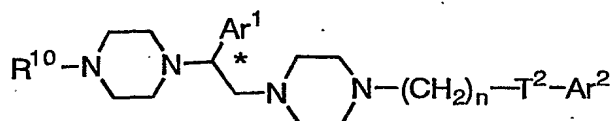
[一般的製造法 1 6]



(13) (光学活性体)



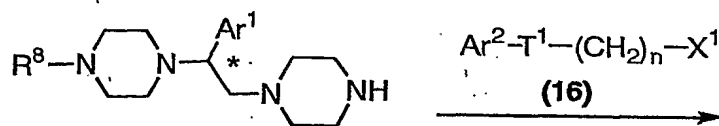
(14) (光学活性体)



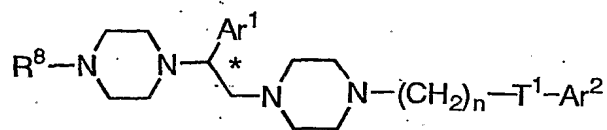
(15) (光学活性体)

一般的製造法 1 4 の化合物 (1) から化合物 (6) を得る工程と同様に、化合物 (1) から光学活性な化合物 (1 3) を得ることができる。以下、一般的製造法 3 の工程と同様に、光学活性な化合物 (1 3) から光学活性な本発明化合物 (1 4) 及び (1 5) を得ることができる。

[一般的製造法 1 7]



(10) (光学活性体)



(17) (光学活性体)

一般的製造法 15 で得ることができる光学活性な化合物(10)から、一般的製造法 4 の工程と同様に、光学活性な本発明化合物(17)を得ることができる。

本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術(例えば、第 12 改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール等)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム等)等を用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で 1 日 1 ~ 2000 mg であり、これを 1 日 1 回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例及び試験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 3 マレイン酸塩(表 1 中の化合物 32)の合成

(1) 4-メトキシフェニルブロミド 0.69 g をクロロホルム 6.0 ml に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン 3.0 ml と 1-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 2 塩酸塩 1.20 g を加え、1 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を別減圧下濃縮し、粗の 1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピ

ペラジンを得た。

(2) (1)で得た粗の1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジンをエタノール10mlに溶解し、水1.0mlに10%水酸化カリウム水溶液1滴と水素化ホウ素ナトリウム0.18gを加えた溶液を加え、50℃で1時間攪拌した。反応溶液に水を注ぎ酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し粗の1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジンを得た。

(3) (2)で得た粗の1-[2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジンとトリエチルアミン1.25mlを塩化メチレン10mlに溶解し、氷冷後、メタンスルホンクロリド0.46mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン0.84mlと1-メチルピペラジン1.0mlを続けて加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ酢酸エチルにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン0.94gを得た。

(4) 1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン0.94gをエタノール5.0mlに溶解し、マレイン酸0.56gのエタノール溶液5.0mlを加え2時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 3マレイン酸塩の結晶1.24gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

実施例2

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4

ー(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 4 塩酸塩 (表 1 中の化合物 4) の合成

(1) 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 4.3 g と 1-エトキシカルボニルピペラジン 8.0 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧下濃縮し、25%アンモニア水溶液を加え、エーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、粗の 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジンを得た。ここで得た粗の 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]ピペラジンをエタノール 40 ml に溶解し、水 5 ml に 5%水酸化カリウム 1 滴と水素化ホウ素ナトリウム 1.0 g を加えた溶液を加え、50℃で 1 時間加熱した。反応溶液を減圧下濃縮後、水を加えエーテルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 50 ml を注ぎ、溶液を減圧下濃縮し、得られた固体をエーテルにて洗浄することで 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン塩酸塩 8.3 g を得た。

(2) 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]ピペラジン塩酸塩 8.3 g にベンゼン 20 ml、塩化チオニル 2.5 ml を加え、50℃で 10 分間加熱した。反応溶液を減圧下濃縮し、25%アンモニア水溶液と水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、乾燥剤を濾別、濾液を減圧下濃縮した。残渣に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 50 ml を注ぎ、溶液を減圧下濃縮し、得られた固体をエーテルにて洗浄することで 1-エトキシカルボニル-4-[2-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン塩酸塩 8.1 g を得た。

(3) 1-エトキシカルボニル-4-[2-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン塩酸塩 7.6 g に 25%アンモニア水溶液 5 ml と水を注ぎ、エーテルにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をベンゼン 20 ml に溶解し、1-メチルピペラジン 5.4 ml を加え、65℃にて 3.5 時間加熱した。反応溶液に 25%アンモニ

ア水及び水を注ぎ、エーテルにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]ピペラジン6.58 gを得た。

(4) 1-エトキシカルボニル-4-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]ピペラジン1.25 gをエタノール2 mlに溶解し、水酸化カリウム1.3 gを加え、1時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却後、水を2 ml加え酢酸エチルにて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別、濾液を減圧下濃縮し、粗の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]ピペラジン1.0 gを得た。

(5) 4-ナフタレン-1-イル-酪酸0.37 gをトルエン5.0 mlに溶解し、塩化チオニル0.35 mlとジメチルホルムアミドを一滴加え、70℃で30分間加熱した。反応溶液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、粗の4-ナフタレン-1-イル-ブチリルクロリドを得た。ここで得た粗の4-ナフタレン-1-イル-ブチリルクロリドに、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]ピペラジン0.40 gのトルエン溶液2.3 mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ワコーゲルC200、クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチリル)ピペラジン0.58 gを得た。

(6) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチリル)ピペラジン0.32 gをテトラヒドロフラン10 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム50 mgを加え、30分間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却し10%水酸化ナトリウム水溶液1 ml加えエーテルを注いだ後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ

マトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン0.30gを得た。

(7) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン0.30gをメタノール4mlに溶解し、4M塩化水素／酢酸エチル溶液1mlを加えた。溶液を減圧下濃縮し、得られた固体をメタノールにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 4塩酸塩を0.20gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1及び表2に示した。

実施例3

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 3マレイン酸塩(表1中の化合物16)の合成

(1) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン0.62gを酢酸エチル3mlとメタノール3mlの混合溶媒に溶解し、4M塩化水素／酢酸エチル溶液4mlを加え室温にて6時間攪拌した。析出した結晶を濾取した後、結晶を酢酸エチルにて洗浄し1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペラジノエチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 4塩酸塩0.42gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペラジノエチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 4塩酸塩0.2gをジメチルホルムアミド0.7mlに溶解し、氷冷下60%水素化ナトリウムin oil 74mgを加え、室温に昇温後10分間攪拌した。反応溶液に2-ブロモプロパン0.2gのジメチルホルムアミド0.3ml溶液0.3mlを加え一晩攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン0.13 gを得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン0.13 gをエタノール1.5 mlに溶解し、マレイン酸0.11 gのエタノール溶液1 mlを加え2時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 3マレイン酸塩の結晶0.18 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例4

4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミジン 3マレイン酸塩(表1中の化合物20)の合成

実施例3の(1)で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペラジノエチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 4塩酸塩0.72 gをエタノール10 mlに溶解し、シアナミド0.20 gを加え4時間加熱還流した。室温まで冷却した後反応溶液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール3.0 mlに溶解し、マレイン酸0.50 gのエタノール溶液3.0 mlを加え2時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}ピペラジン-1-カルボキサミジン 3マレイン酸塩の結晶0.52 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例5

1-[2-(4-アミノフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 3マレイン酸塩(表1中の化合

物 39) の合成

実施例 1 と同様にして得た 1-[2-(4-ニトロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 3 マレイン酸塩 0.54 g を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール 20 ml に溶解し、酸化白金 10 mg を加えて水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。酸化白金を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール 3.0 ml に溶解し、マレイン酸 0.19 g のエタノール溶液 3.0 ml を加え 2 時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、1-[2-(4-アミノフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 3 マレイン酸塩の結晶 0.35 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

実施例 6

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ブチル]ピペラジン 3 マレイン酸塩(表 1 中の化合物 46)の合成

(1) 実施例 2 の(4)で得た 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]ピペラジン 0.37 g をジメチルホルムアミド 4.0 ml に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン 0.19 g と 4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ブチルクロリド 0.31 g を加え 120℃で 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル=1:1)にて精製し、油状の 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)ブチル]ピペラジンを 0.22 g 得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]

－4－[4－(6－フルオロ－1,2－ベンズイソキサゾール－3－イル)ブチル]ピペラジン 0.21 g をエタノール 2.0 ml に溶解し、マレイン酸 0.16 g のエタノール溶液 2.0 ml を加え 2 時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－メチルピペラジノ)エチル]－4－[4－(6－フルオロ－1,2－ベンズイソキサゾール－3－イル)ブチル]ピペラジン 3 マレイン酸塩の結晶 0.30 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 及び表 2 に示した。

実施例 7

1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－ヒドロキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 3 マレイン酸塩(表 1 中の化合物 55)の合成

実施例 2 と同様にして得た 1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－メトキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 0.06 g を 48% 臭化水素酸水 10 ml に溶解し 2 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後減圧下濃縮し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)にて精製し、油状の 1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－ヒドロキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 0.06 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

実施例 8

1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－イソプロポキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 3 マレイン酸塩(表 1 中の化合物 56)の合成

(1) 実施例 7 で得た 1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－ヒドロキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 0.06 g を 48% 臭化水素酸水 10 ml に溶解し 2 時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後減圧下濃縮し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)にて精製し、油状の 1－[2－(4－フルオロフェニル)－2－(4－イソプロピルピペラジノ)エチル]－4－[4－(2－ヒドロキシナフタレン－1－イル)ブチル]ピペラジン 0.06 g を得た。

ル]ピペラジン0.05 gをジメチルホルムアミド5 mlに溶解し、炭酸カリウム0.19 g、2-ヨードプロパン0.068 mlを加え70℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-イソプロポキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.03 gを得た。

(2) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-イソプロポキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.03 gをエタノール2.0 mlに溶解し、マレイン酸0.02 gのエタノール溶液2.0 mlを加え2時間放置した。析出した結晶を濾取後エタノールで洗浄し、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-イソプロポキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 3マレイン酸塩の結晶0.03 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例9

1-[2-(4-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩(表1中の化合物75)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.50 gを濃塩酸2 mlに溶解し、80℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後減圧下濃縮した。残渣を塩化チオニル5 mlに懸濁し、2時間加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン2.5 mlに溶解し、25%アンモニア水溶液を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.10gを得た。

(2) 1-[2-(4-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.10gをメタノール4mlに溶解し、4M塩化水素／酢酸エチル溶液1mlを加えた。溶液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩0.10gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例10

1-[2-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩(表1中の化合物76)の合成

(1) 実施例2と同様にして得た1-[2-(3-シアノフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.20gをt-ブタノール2mlに溶解し、水酸化カリウム70mgを加え2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後クロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、油状の1-[2-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン74mgを得た。

(2) 1-[2-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン74mgをメタノール4mlに溶解し、4M塩化水素／酢酸エチル溶液1mlを

加えた。溶液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、
1-[2-(3-カルバモイルフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4 塩酸塩 70 mg を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 1 に示した。

実施例 11

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イル-エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン (表 2 中の化合物 81) の合成

(1) ジイソプロピルアミン 48.3 ml をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、氷冷下 2.5 M ノルマルブチルリチウム/ヘキサン溶液 137 ml を滴下した。反応溶液にパラフルオロフェニル酢酸 25.2 g のテトラヒドロフラン溶液 100 ml を滴下し、ヘキサメチルりん酸トリアミド (HMPA) 28.4 ml を加え室温に昇温して 30 分攪拌した。氷冷後、反応溶液に 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン 32.5 g のテトラヒドロフラン溶液 100 ml を滴下し、室温に昇温して 3 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した後、水層に硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣にエーテルを加えて室温で攪拌した。析出した結晶を濾取後エーテルで洗浄して、粉末の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシー(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン 30.0 g を得た。

(2) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシー(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン 20.0 g をクロロホルム 40 ml に懸濁させ、氷冷下濃硫酸 40 ml を滴下した。反応溶液を 3 時間加熱還流した後、氷温まで冷却し 4 M 水酸化ナトリウム水溶液 250 ml、1,4-ジオキサン 200 ml、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 14.8 g を加えた。室温で 30 分攪拌した後、反応溶液に硫酸水素カリウムを加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー

(ワコーゲルC 200、クロロホルム：メタノール＝10：1)にて精製し、油状の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン 18.0 gを得た。

(3) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン 5.0 gをメタノール 50 mlに溶解し、水酸化パラジウム／炭素 0.50 gを加えて、水素雰囲気下室温で2日間攪拌した。セライト濾過にて触媒を濾別し、濾液を減圧下濃縮して粗の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン 3.6 gを得た。

(4) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]ピペリジン 2.2 gをジメチルホルムアミド 20 mlに溶解し、1-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 2塩酸塩 2.0 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.9 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物 1.9 g及びトリエチルアミン 3.5 mlを加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1)にて精製し、油状の 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 2.4 gを得た。

(5) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 2.1 gをメタノール 10 mlに溶解し、4 M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液 10 mlを加え室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣にエーテルを加えて室温で攪拌した。析出した結晶を濾過しエーテルで洗浄して、4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 2塩酸塩 1.7 gを得た。

(6) 4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 2 塩酸塩 0.15 g を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 10 mg を加えて、50℃で15分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却しエーテルで希釈した後、25%アンモニア水溶液を滴下した。沈殿物をセライトで濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペリジン-4-イル-エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 0.13 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表2に示した。

実施例 12

4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 3 塩酸塩（表2中の化合物83）の合成

(1) 実施例11の(1)で得た、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシピペリジン 2.37 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、1-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン 2 塩酸塩 2.50 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.9 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1 水和物 1.9 g 及びトリエチルアミン 3.5 ml を加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、油状の1-*t*-ブトキシカルボニル-4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-4-ヒドロキシピペリジ

ン 1.96 g を得た。

(2) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-*b*チル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-4-ヒドロキシピペリジン 1.04 g をメタノール 10 ml に溶解し、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 20 ml を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル 9 ml に溶解し、37%ホルマリン 640 μ l、酢酸 190 μ l 及びソジウムシアノボロヒドリド 160 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、油状の 4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-*b*チル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 0.44 g を得た。

(3) 4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-*b*チル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 0.25 g をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、水素化リチウムアルミニウム 18 mg を加えて、50℃で 15 分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却しエーテルで希釈した後、25%アンモニア水溶液を滴下した。沈殿物をセライトで濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックス NH、ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）にて精製し、油状の 4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-*b*チル)ピペラジン-1-イル]エチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 33 mg を得た。

(4) 4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イル-*b*チル)ピペラジン-1-イル]エチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 33 mg をメタノール 4 ml に溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1 ml を加え

た。溶液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(ナフタレン-1-イルーブチル)ピペラジン-1-イル]エチル}-1-メチルピペリジン-4-オール 3塩酸塩を35 mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表2に示した。

実施例 13

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イルーブチル)ピペラジン (表2中の化合物84)の合成

(1) 実施例11の(2)で得た、1-*t*-ブトキシカルボニル-4-[カルボキシ-(4-フルオロフェニル)メチル]-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン0.49 gをジメチルホルムアミド5 mlに溶解し、1-(4-ナフタレン-1-イルーブチル)ピペラジン 2塩酸塩0.55 g、1-(3,3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩0.34 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1水和物0.34 g及びトリエチルアミン0.5 mlを加えて、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル=2：1)にて精製し、油状の1-*t*-ブトキシカルボニル-4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イルーブチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン0.53 gを得た。

(2) 1-*t*-ブトキシカルボニル-4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イルーブチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-3,6-ジヒドロ-2*H*-ピリジン0.49 gをメタノール5 mlに溶解し、4 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液20 mlを加え室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた後、1 M水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル5 ml

に溶解し、37%ホルマリン340 μ l、酢酸200 μ l及びソジウムシアノボロヒドリド90mgを加え室温にて1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、油状の4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン0.25gを得た。

(3) 4-{1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン0.25gをテトラヒドロフラン3mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム18mgを加えて、50℃で15分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却しエーテルで希釈した後、25%アンモニア水溶液を滴下した。沈殿物をセライトで濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル-ブチル)ピペラジン0.10gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表2に示した。

実施例14

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 3塩酸塩(表2中の化合物82)の合成

(1) 実施例11の(5)で得た4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン塩酸塩0.20gをジメチルホルムアミド2mlに溶解し、炭酸カリウム93mg、2-ヨードプロパン41 μ lを加え室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、

減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-イソプロピル-4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 0.15 gを得た。

(2) 1-イソプロピル-4-(1-(4-フルオロフェニル)-2-{4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル}-2-オキソエチル)ピペリジン 0.14 gをテトラヒドロフラン 5 mlに溶解し、水素化リチウムアルミニウム 10 mgを加えて、50℃で15分攪拌した。反応溶液を室温まで冷却しエーテルで希釈した後、25%アンモニア水溶液を滴下した。沈殿物をセライトで濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、油状の1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 0.13 gを得た。

(3) 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 0.11 gをメタノール 4 mlに溶解し、4 M塩化水素／酢酸エチル溶液 1 mlを加えた。溶液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 3塩酸塩を0.12 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表2に示した。

実施例 15

1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル)ブチル)ピペラジン 塩酸塩(光学活性体)の合成
 実施例2の(6)で得た1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イル)ブチル)ピペラジンを、
 HPLC (chiralpak AD(ダイセル社製)、2φ×25 cm、移動相：ヘキサン

ーイソプロパノールージエチルアミン＝95：5：0.1、流速5.0 ml/min)にて分割した。分割後、溶媒を減圧下濃縮しエタノールに溶解後、4 M塩化水素／酢酸エチル溶液にて塩酸塩とした後、溶媒を減圧下濃縮し1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 塩酸塩(光学活性体)を得た。

(+)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 塩酸塩

$[\alpha]_D^{25} = +15.8$ ($c = 0.24$, MeOH)、保持時間 7.0分

m. p. 193-195°C (エタノール)

(-)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジノ)エチル]-4-(4-ナフタレン-1-イループチル)ピペラジン 塩酸塩

$[\alpha]_D^{25} = -15.0$ ($c = 0.24$, MeOH)、保持時間 10.9分

m. p. 193-195°C (エタノール)

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例 16

(+)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩(表1中の化合物61)の合成

(1) 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン1.0 gをテトラヒドロフラン5 mlに溶解し、氷冷下(S)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジン0.16 g及び1 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液7.0 mlを加え10分間攪拌した。次いで、反応溶液に4 M水酸化ナトリウム水溶液2 mlを加え室温で4時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣をエーテルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC200、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)にて精製し、油状の光学活性な2-(4-フルオロフェニル)オキシラン0.85 gを得た。

(2) 光学活性な2-(4-フルオロフェニル)オキシラン0.80 gをエタノール

に溶解し、1-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 3.2 gを加えて、2時間加熱還流した。反応溶液を室温まで冷却した後、減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、固体の光学活性な1-[2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン1.2 gを得た。

(3) 光学活性な1-[2-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.12 gとトリエチルアミン0.15 mlを塩化メチレン5 mlに溶解し、氷冷後、メタンスルホンクロリド43 μ lを加え、室温にて30分間攪拌した。反応溶液にトリエチルアミン0.15 mlと1-イソプロピルピペラジン2塩酸塩0.11 gを続けて加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、(+)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.12 gを得た。

(4) (+)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン0.12 gをメタノール4 mlに溶解し、4 M塩化水素／酢酸エチル溶液1 mlを加えた。減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルにて洗浄することで、(+)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩 0.12 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

実施例 17

(-)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩 (表1中の化合物62)の合成

(R)-5,5-ジフェニル-2-メチル-3,4-プロパノ-1,3,2-オキサザボロリジンを用いて、実施例16と同様な操作を行うことで、(-)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-イソプロピルピペラジノ)エチル]-4-[4-(2-メトキシナフタレン-1-イル)ブチル]ピペラジン 4塩酸塩 0.12 gを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に示した。

表 1 *1

化合物番号	実施例番号	Ar ¹	Ar ²	R ¹	n	融点 ^{*2} (°C)	再結晶溶媒
1	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	1	173-175	Ether
2	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	2	174-176	EtOH
3	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	3	175-177	EtOH
4	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	4	193-195 ^{*3}	AcOEt
5 ^{*10}	15	4-F-Ph	1-Naph	Me	4	193-195 ^{*3}	EtOH
6 ^{*11}	15	4-F-Ph	1-Naph	Me	4	193-195 ^{*3}	EtOH
7	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	5	170-172	EtOH
8	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	6	182-184	EtOH
9	2	4-F-Ph	2-Naph	Me	1	189-191	EtOH-Ether
10	2	4-F-Ph	2-Naph	Me	2	187-189	EtOH
11	2	4-F-Ph	2-Naph	Me	3	180-182	EtOH
12	2	4-F-Ph	2-Naph	Me	4	185-187	EtOH
13	1	4-F-Ph	1-Naph	H	4	180-182 ^{*3}	MeOH
14	3	4-F-Ph	1-Naph	Et	4	120-122	EtOH
15	3	4-F-Ph	1-Naph	Pr	4	150-152	EtOH
16	3	4-F-Ph	1-Naph	iPr	4	127-129	EtOH
17	1	4-F-Ph	1-Naph	cPr	4	161-163	EtOH
18	1	4-F-Ph	1-Naph	oHex	4	171-173	EtOH
19	1	4-F-Ph	1-Naph	Ph	4	172-174	EtOH-Ether
20	4	4-F-Ph	1-Naph	Amidyl	4	171-173	EtOH
21	1	4-F-Ph	1-Naph	Pyrimidin-2-yl	4	190-192	EtOH-Ether
22	2	1-Naph	1-Naph	Me	4	171-173	EtOH
23	2	1-Naph	2-Naph	Me	4	80-83	EtOH
24	2	2-Naph	1-Naph	Me	4	122-124	EtOH
25	2	2-Naph	2-Naph	Me	4	133-135	EtOH
26	1	Ph	1-Naph	Me	4	167-169	EtOH
27	1	3-F-Ph	1-Naph	Me	4	173-175	EtOH

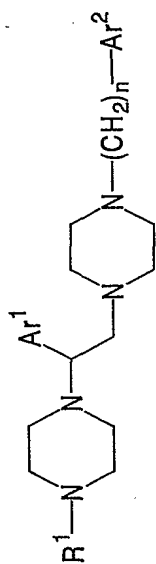


表1の続き

28	1	4-Cl-Ph	1-Naph	Me	4	175-177	EtOH
29	1	4-Me-Ph	1-Naph	Me	4	186-188	EtOH
30	1	2-MeO-Ph	1-Naph	Me	4	114-116	EtOH
31	1	3-MeO-Ph	1-Naph	Me	4	123-125	EtOH
32	1	4-MeO-Ph	1-Naph	Me	4	138-140	EtOH
33	1	2-Br-Ph	1-Naph	Me	4	amorphous ^{*4}	
34	1	3-Br-Ph	1-Naph	Me	4	119-121	EtOH
35	1	4-Br-Ph	1-Naph	Me	4	168-170	EtOH
36	1	4-Biphenyl	1-Naph	Me	4	123-125	EtOH
37	1	4-CF ₃ -Ph	1-Naph	Me	4	128-130	EtOH
38	1	4-NO ₂ -Ph	1-Naph	Me	4	176-178	EtOH
39	5	4-NH ₂ -Ph	1-Naph	Me	4	152-154	EtOH
40	1	4-BnO-Ph	1-Naph	Me	4	151-153	EtOH
41	2	4-F-Ph	4-Quinolyl	Me	4	159-161	EtOH
42	2	4-F-Ph	4-Me ₂ N-1-Naph	Me	4	173-175	EtOH
43	2	4-F-Ph	Benzo[b]furan-3-yl	Me	4	174-176	EtOH
44	2	4-F-Ph	Indole-3-yl	Me	4	163-165	EtOH
45	2	4-F-Ph	5-Cl-Benzothiophen-3-yl	Me	4	174-176	EtOH
46	6	4-F-Ph	6-F-1,2-Benzisoxazole-3-yl	Me	4	170-173	EtOH
47	2	4-F-Ph	4-Methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-yl	iPr	3	93-95	EtOH
48	2	4-F-Ph	4-Methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-yl	iPr	4	103-105	EtOH
49	1	4-F-Ph	4-Me ₂ N-1-Naph	iPr	4	122-124	EtOH
50	2	4-F-Ph	4-MeO-1-Naph	Me	4	178-181	EtOH
51	2	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Me	4	173-175	EtOH
52	2	4-F-Ph	4-Me-1-Naph	Me	4	180-182	EtOH
53	2	4-F-Ph	4-F-1-Naph	Me	4	174-176	EtOH
54	2	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	154-156	EtOH
55	7	4-F-Ph	2-OH-1-Naph	iPr	4	amorphous ^{*5}	
56	8	4-F-Ph	2-iPrO-1-Naph	iPr	4	167-169	EtOH
57	8	4-F-Ph	2-EtO-1-Naph	iPr	4	amorphous ^{*6}	

表1の続き

58	1	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Cyclopentyl	4	163-164	EtOH
59	1	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	1-Ethylpropyl	4	141-143	EtOH
60	1	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Allyl	4	138-140	EtOH
61 ^{*12}	15,16	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	183-185 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
62 ^{*13}	15,17	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	183-185 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
63	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	tBu	4	116-118	EtOH
64 ^{*14}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Me	4	206-209 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
65 ^{*15}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Me	4	206-209 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
66	1	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	H	4	167-169 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
67 ^{*16}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	H	4	167-169 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
68 ^{*17}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	H	4	167-169 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
69 ^{*18}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	175-177 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
70 ^{*19}	15	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	175-177 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
71	2	4-F-Ph	4-Methoxy-6 <i>H</i> -dibenzo[b,d]pyran-1-yl	iPr	1	197-200 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
72	2	4-F-Ph	4-Methoxy-6 <i>H</i> -dibenzo[b,d]pyran-1-yl	iPr	2	200-203 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
73	6	4-F-Ph	2-Br-1-Naph	iPr	4	147-150	EtOH
74	2	3-CN-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	142-144	EtOH
75	9	4-CONH ₂ -Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	187-189 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
76	10	3-CONH ₂ -Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	4	185-187 ^{*3}	AcOEt ^{*20}
77	3	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	1-Cyanoethyl	4	amorphous ^{*7}	
78	8	4-F-Ph	2-Methoxycarbonylmethoxy-1-Naph	iPr	4	amorphous ^{*8}	
79	8	4-F-Ph	2-Carbamoylmethoxy-1-Naph	iPr	4	amorphous ^{*9}	

* 1 : 表1中の表記について

Ph=Phenyl, Naph=Naphtyl, Me=Methyl, Et=Ethyl, Pr=Propyl, Hex=Hexyl, Bn=Benzyl, iPr=Isopropyl,
cPr=Cycropropyl, cHex=Cycrohexyl, tBu=tert-Butyl,

* 2 : 注記がないものはマレイン酸塩

* 3 : 塩酸塩

* 4 : 化合物33

¹H-NMR(200MHz,CDCl₃) 1.6-1.8(m,4H) 2.24(s,3H) 2.3-2.9(m,20H) 3.08(t,2H,J=7.5Hz)
4.12(t,1H,J=6.0Hz) 7.08(m,1H) 7.3-7.6(m,7H) 7.70(m,1H) 7.84(m,1H) 8.04(m,1H)
MS(m/z) 549(M+H) 551(M+2+H)

* 5 : 化合物55

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) 1.00(d,6H,J=7.5Hz) 1.60(m,2H) 1.72(m,2H) 2.4-2.8(m,20H)
2.94(m,3H) 3.56(t,1H,J=7.0Hz) 6.99(m,2H) 7.1-7.3(m,4H) 7.42(m,1H) 7.60(d,1H,J=8.0Hz)
7.75(d,1H,J=7.5Hz) 7.86(d,1H,J=7.5Hz).

ESIMS(Positive) 533(M+H)⁺

* 6 : 化合物57

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) 1.01(d,6H,J=7.5Hz) 1.42(t,3H,J=7.5Hz) 1.61(m,4H) 2.2-2.7(m,20H)
2.82(m,1H) 3.06(m,2H) 3.54(t,1H,J=7.0Hz) 4.15(q,2H,J=7.5Hz) 6.98(m,2H) 7.16-7.34(m,4H)
7.44(m,1H) 7.66(d,1H,J=8.0Hz) 7.76(d,1H,J=7.5Hz) 7.96(d,1H,J=7.5Hz).

ESIMS(Positive) 561(M+H)⁺

* 7 : 化合物77

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) 1.42(m,3H,) 1.50-1.70(m,6H) 2.2-2.9(m,15H)
3.06(m,2H) 3.50-3.64(m,2H) 3.94(s,3H) 7.00(m,2H) 7.20-7.36(m,4H)
7.46(m,1H) 7.70(d,1H,J=8.0Hz) 7.78(d,1H,J=7.5Hz) 7.94(d,1H,J=7.5Hz).

ESIMS(Positive) 558(M+H)⁺

* 8 : 化合物78

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) 1.00(d,6H,J=7.5Hz) 1.61(m,4H) 2.3-2.9(m,21H)
3.14(m,2H) 3.54(m,1H) 3.80(s,3H) 4.74(s,2H) 6.98(m,2H) 7.10(d,2H,J=8.0Hz)-7.34(m,4H)
7.36(m,1H) 7.46(m,1H) 7.66(d,1H,J=8.0Hz) 7.78(d,1H,J=7.5Hz) 7.98(d,1H,J=7.5Hz).

ESIMS(Positive) 605(M+H)⁺

* 9 : 化合物79

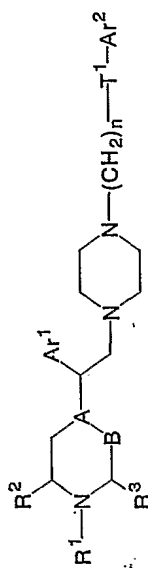
¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) 1.02(d,6H,J=7.5Hz) 1.5-1.7(m,4H) 2.1-2.7(m,20H) 2.86(m,1H)
3.10(m,2H) 3.56(m,1H) 4.60(s,2H) 5.90(brs,1H) 6.76(brs,1H) 6.98(m,2H) 7.1-7.2(m,3H)
7.50(m,1H) 7.70(d,1H,J=8.0Hz) 7.80(d,1H,J=7.5Hz) 7.98(d,1H,J=7.5Hz).

ESIMS(Positive) 590(M+H)⁺

- * 10 : 化合物4の光学活性体 $[\alpha]_D^{25} +15.8(\text{MeOH}, c\ 0.24)$
- * 11 : 化合物4の光学活性体 $[\alpha]_D^{25} -15.0(\text{MeOH}, c\ 0.24)$
- * 12 : 化合物61 $[\alpha]_D^{26} +12.1(\text{MeOH}, c\ 0.20), \text{ESIMS(Positive)}\ 547(\text{M}+\text{H})^+$
- * 13 : 化合物62 $[\alpha]_D^{26} -13.1(\text{MeOH}, c\ 0.24), \text{ESIMS(Positive)}\ 547(\text{M}+\text{H})^+$
- * 14 : 化合物64 $[\alpha]_D^{26} +15.3(\text{MeOH}, c\ 0.20), \text{ESIMS(Positive)}\ 519(\text{M}+\text{H})^+$
- * 15 : 化合物65 $[\alpha]_D^{26} -16.4(\text{MeOH}, c\ 0.21), \text{ESIMS(Positive)}\ 519(\text{M}+\text{H})^+$
- * 16 : 化合物67 $[\alpha]_D^{26} +12.4(\text{MeOH}, c\ 0.24), \text{ESIMS(Positive)}\ 505(\text{M}+\text{H})^+$
- * 17 : 化合物68 $[\alpha]_D^{26} -12.7(\text{MeOH}, c\ 0.20), \text{ESIMS(Positive)}\ 505(\text{M}+\text{H})^+$
- * 18 : 化合物69 $[\alpha]_D^{27} +12.7(\text{MeOH}, c\ 0.22), \text{ESIMS(Positive)}\ 575(\text{M}+\text{H})^+$
- * 19 : 化合物70 $[\alpha]_D^{26} -13.0(\text{MeOH}, c\ 0.24), \text{ESIMS(Positive)}\ 575(\text{M}+\text{H})^+$
- * 20 : 結晶化溶媒

表2*1

化合物番号	実施例番号	Ar ¹	Ar ²	R ¹	R ²	R ³	A-B	T ¹	n	融点*2(°C)	再結晶溶媒*10
80	14	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	CH-CH ₂	bond	4	190-193*3	AcOEt*10
81	11	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	H	H	H	CH-CH ₂	bond	4	amorphous*5	
82	14	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	H	H	CH-CH ₂	bond	4	233-235*3	AcOEt*10
83	12	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	G(OH)-CH ₂	bond	4	156-160*3	AcOEt*10
84	13	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	C=CH	bond	4	amorphous*6	
85	13	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	H	H	C=CH	bond	4	amorphous*7	
86	2	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	N-CH ₂	O	2	163-165	EtOH
87	6	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	N-CH ₂	O	3	171-172	EtOH
88	6	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	N-CH ₂	NH	3	136-137*4	EtOH
89	6	4-F-Ph	1-Naph	Me	H	H	N-CH ₂	N(Me)	3	167-170	EtOH
90	6	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	H	H	N-CH ₂	-CH=CH-	2	152-154	EtOH
91	6	4-F-Ph	2-MeO-1-Naph	iPr	H	H	N-CH ₂	-C(=O)-	3	132-134	EtOH
92	1	5-F-Ph	2-MeO-1-Naph	H	Me	Me	N-CH ₂	bond	4	amorphous*8	
93	1	6-F-Ph	2-MeO-1-Naph	Me	Me	Me	N-CH ₂	bond	4	amorphous*9	



* 1 : 表2中の表記について

Ph=Phenyl, Naph=Naphthyl, Me=Methyl, Et=Ethyl, Pr=Propyl, iPr=iisopropyl, bond=単結合

* 2 : 注記がないものはマレイン酸塩

* 3 : 塩酸塩

* 4 : フリー体

* 5 : 化合物81

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 0.90-1.40(m, 5H) 1.50-1.80(m, 4H) 2.20-2.82(m, 16H)
2.90-3.10(m, 3H) 3.92(s, 3H) 6.90-7.10(m, 4H) 7.24(d, 1H, J=8.0Hz) 7.30(t, 1H, J=7.5Hz)
7.44(d, 1H, J=7.5Hz) 7.70(d, 1H, J=8.0Hz) 7.78(d, 1H, J=7.5Hz) 7.94(d, 1H, J=7.5Hz).
ESIMS(Positive) 504(M+H)⁺

* 6 : 化合物84

¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) 1.63-1.91(m, 4H) 2.68-2.86(m, 3H) 2.94-3.90(m, 14H)
3.91-4.18(m, 2H) 6.00(brs, 1H) 7.16-7.25(m, 2H) 7.33-7.46(m, 4H) 7.49-7.59(m, 2H)
7.79(d, 1H, J=7.5Hz) 7.92(m, 1H) 8.08(d, 1H, J=7.5Hz).
ESIMS(Positive) 486(M+H)⁺

* 7 : 化合物85

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 1.04(d, 6H, J=7.5Hz) 1.60(m, 4H) 2.00(m, 2H) 2.20-2.82(m, 12H)
3.08(m, 4H) 3.42(m, 1H) 3.92(s, 3H) 5.52(brs, 1H) 6.96(m, 2H) 7.10-7.36(m, 4H) 7.46(m, 1H)
7.70(d, 1H, J=8.0Hz) 7.78(d, 1H, J=7.5Hz) 7.96(d, 1H, J=7.5Hz).
ESIMS(Positive) 544(M+H)⁺

* 8 : 化合物92

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 0.90-1.05(m, 6H) 1.40-1.70(m, 8H) 2.20-2.70(m, 11H)
2.75-3.00(m, 4H) 3.06(m, 2H) 3.60(m, 1H) 3.92(s, 3H) 7.00(m, 2H) 7.16-7.26(m, 4H) 7.44(m, 1H)
7.70(d, 1H, J=8.0Hz) 7.78(d, 1H, J=7.5Hz) 7.94(d, 1H, J=7.5Hz).
ESIMS(Positive) 533(M+H)⁺

* 9 : 化合物93

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 0.98(d, 3H, J=7.5Hz) 1.04(d, 3H, J=7.5Hz) 1.60(m, 4H) 1.80(m, 2H)
1.98(m, 2H) 2.10-2.66(m, 17H) 2.80-2.90(m, 2H) 3.08(m, 2H) 3.50(m, 1H) 3.92(s, 3H) 6.98(m, 2H)
7.16-7.34(m, 4H) 7.44(m, 1H) 7.70(d, 1H, J=8.0Hz) 7.78(d, 1H, J=7.5Hz) 7.94(d, 1H, J=7.5Hz).
ESIMS(Positive) 547(M+H)⁺

* 10 : 結晶化溶媒

試験例 1 [MC₄受容体結合実験]

MC₄受容体結合実験は、Pharmacology & Toxicology, 79, 161-165, 1996に掲載された方法に従って行った。ヒトMC₄受容体をHEK-293細胞に発現させたヒトMC₄受容体発現細胞膜はバイオリンクス社より購入した。細胞膜を2 mMエチレンジアミン4酢酸、10 mM塩化カルシウム及び100 μ Mフェニルメチルスルフォニルフルオリドを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)でホモジナイズした。ホモジネートを48,000 \times gで20分間、4℃にて遠心分離した。遠心分離により得られた沈査を同緩衝液で再ホモジナイズし、ホモジネートを48,000 \times gで20分間、4℃にて遠心分離した。この操作を2度繰り返した。沈査をタンパク質濃度100 μ g/mlとなるように2 mMエチレンジアミン4酢酸、10 mM塩化カルシウム、100 μ Mフェニルメチルスルフォニルフルオリド及び0.1%ウシ血清アルブミンを含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に懸濁し、粗膜標品として結合実験に用いた。粗膜標品(0.25 ml、25 μ gタンパク)を[¹²⁵I]Nle⁴-D-Phe⁷- α -MSH(最終濃度 0.2 nM)と25℃で120分間反応させた。反応終了後、反応液をレセプター結合実験用セルハーバスターを用い、0.5%ウシ血清を含む50 mMトリス塩酸緩衝液(pH 7.4)に2時間浸したGF/Cガラス繊維濾紙上に吸引濾過した。濾紙上の放射活性を γ カウンターにて測定した。1 μ MのNle⁴-D-Phe⁷- α -MSH存在下における結合量を非特異的結合とし、1 μ MのNle⁴-D-Phe⁷- α -MSH非存在下の結合である総結合から非特異的結合を差し引いたものを特異的結合とした。被検薬は100% DMSO溶液に溶解し、[¹²⁵I]Nle⁴-D-Phe⁷- α -MSHと同時に膜標品に添加した。10⁻⁹~10⁻⁵濃度での抑制曲線からIC₅₀値を算出した。その結果、例えば化合物4は164 nMを示し、その光学活性体である化合物6は90 nMを示した。

試験例 2

ラットVogel試験(プロコンフリクト試験)における α -MSH及びMTIIの不安様症状惹起作用を検討した。

α -MSH及びMTIIはペニンスラより購入した。動物は雄性SD系ラット(体重 220-240 g。日本チャールスリバー)を使用した。48時間絶水したラ

ットを各群 5 匹づつに分けて、被検薬投与群のラットには所定量の α -MSH あるいは MT II を 0.1 % ウシ血清アルブミンを含む生理食塩水に溶解して調製した被検薬を、また被検薬無投与対照群のラットには 0.1 % ウシ血清アルブミンを含む生理食塩水をそれぞれ脳室内に投与 ($10 \mu\text{l} / 2 \text{分}$) した。投与 30 分後、ラットを実験装置に設置し、3 分間の自由飲水行動を測定した。自由飲水時は飲水ノズルへの接触時間 2 秒間 (累積時間) の飲水行動毎に 0.4 mA の電気刺激を負荷した。本試験における評価は電気刺激の負荷回数を用いて行った。結果を図 1 に示した。

図 1 中の記号 # 及び ## はそれぞれダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$ で 0.1 % ウシ血清アルブミンを含む生理食塩水である対照群と比較して有意な差があることを示す。

図 1 に示した結果から明らかな通り、対照群と比較して、被検薬である MT II 及び α -MSH を脳室内投与することにより、飲水回数は用量依存的に有意に減少した。

試験例 3

ラット V o g e l 試験 (コンフリクト試験) における表 1 中の化合物 4 の抗不安作用を検討した。

動物は雄性 SD ラット (体重 220 - 240 g、日本チャールスリバー) を使用した。48 時間絶水したラットを各群 10 匹づつに分けて、被検薬投与群のラットには所定量の表 1 中の化合物 4 を注射用生理食塩水に溶解して、0.5 M 水酸化ナトリウム液を pH 4 ~ 5 になるまで加えることにより調製した被検薬を皮下注射により投与した。投与 30 分後、ラットを実験装置に設置し、3 分間の自由飲水行動を測定した。自由飲水時は飲水ノズルへの接触時間 2 秒間 (累積時間) の飲水行動毎に 1.0 mA の電気刺激を負荷した。本試験における評価は電気刺激の負荷回数を用いて行った。結果を図 2 に示した。

図 2 中の記号 * * はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で飲水ノズルに電気刺激を負荷しない対照群と比較して有意な差があることを示し、記号 ## はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で生理食塩水投与群で飲水ノズルに電気刺激を負荷した群と比較して有意な差があるこ

とを示す。

図2に示した結果から明らかな通り、非電気刺激負荷群のラットに対して電気刺激負荷群のラットは飲水回数が有意に減少した。しかし、この減少した飲水回数は表1中の化合物4を1mg/kg、3mg/kg又は10mg/kgの用量を皮下投与することにより有意に、かつ用量依存的に拮抗された。

試験例4

ラット強制水泳ストレス誘発不安モデルにおける表1中の化合物4の抗不安作用を検討した。

動物は雄性SDラット（体重220-240g、日本チャールスリバー）を使用した。ラットを各群10匹づつに分けて、被検薬投与群のラットには所定量の表1中の化合物4を注射用生理食塩水に溶解して、0.5M水酸化ナトリウム液をpH4~5になるまで加えることにより調製した被検薬を皮下注射により投与した。投与30分後、水深25cmまで25℃の水を注入した内径20cm高さ40cmの黒色シリンダーにラットを入れることにより強制水泳ストレスを負荷した。2分間強制水泳ストレスを負荷し、強制水泳ストレス負荷5分後に高架式十字迷路試験において抗不安作用を検討した。

試験に用いた高架式十字迷路は、開放路（幅10cm、長さ50cm）及び閉鎖路（幅10cm、長さ50cm）の十字型迷路よりなり、開放路は1cm、閉鎖路は40cmの高さの透明のプレキシガラスで覆った。迷路は床とり50cmの位置に設置固定した。照度は装置の中央で40ルクスとした。ラットは十字迷路の中央に頭を閉鎖路に向けて置き測定を開始し、5分間の開放路における滞在時間を測定した。結果を図3に示した。

図3中の記号**はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で強制水泳ストレスを負荷しない対照群と比較して有意な差があることを示し、記号##はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で生理食塩水投与群で強制水泳ストレスを負荷した群と比較して有意な差があることを示す。

図3に示した結果から明らかな通り、非強制水泳ストレス負荷群のラットに比較して強制水泳ストレス負荷群のラットは開放路における滞在時間が著しく有意に減少した。しかし、この減少した開放路における滞在時間は表1中の化合物4

を 0.3 mg/kg 、 1 mg/kg 又は 3 mg/kg の用量を皮下投与することにより有意に、かつ用量依存的に拮抗された。

試験例 5

嗅球摘出ラットにおける表 1 中の化合物 4 の抗うつ作用を検討した。

動物は雄性 SD ラット（体重 $220 - 240 \text{ g}$ 、日本チャールスリバー）を使用した。ラットをペントバルビタール麻酔下、嗅球を水流式アスピレーターに接続した金属製パイプにより吸引除去した。嗅球除去 2 週間後、ラットを各群 10 ～ 11 匹づつに分けて、被検薬投与群のラットには所定量の表 1 中の化合物 4 を注射用生理食塩水に溶解して、 0.5 M 水酸化ナトリウム液を $\text{pH } 4 \sim 5$ になるまで加えることにより調製した被検薬を 1 日 1 回、2 週間皮下注射により投与した。最終投与 24 時間後に直径 70 cm で 25 区画に分割された円形オープンフィールド装置中央にラットを設置し、3 分間の区画交差数を測定した。結果を図 4 に示した。

図 4 中の記号 ** はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で嗅球摘出しない対照群と比較して有意な差があることを示し、記号 ## はダンネット検定により有意差検定を行った時、 $P < 0.01$ で生理食塩水投与群で嗅球摘出術を施した群と比較して有意な差があることを示す。

図 4 に示した結果から明らかな通り、非嗅球摘出群のラットに比較して嗅球摘出群のラットはオープンフィールドにおける区画交差数が有意に増加した。しかし、この増加したオープンフィールドにおける区画交差数は表 1 中の化合物 4 を 1 mg/kg 、 3 mg/kg 又は 10 mg/kg の用量を皮下投与することにより有意に、かつ用量依存的に拮抗された。

以上の結果から、 MC_4 受容体アンタゴニストとして作用を示す化合物は不安様症状及びうつ様症状を抑制する作用を有することから、うつ症又は不安神経症治療薬として有用である。

図面の簡単な説明

図 1 は、試験例 2 のラット Vogel 試験による不安様症状惹起作用試験の結果を示す。

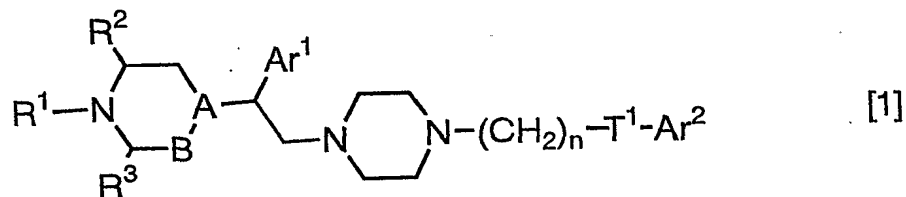
図 2 は、試験例 3 のラット V o g e l 試験による抗不安作用試験の結果を示す。

図 3 は、試験例 4 のラット強制水泳ストレス誘発不安モデルにおける抗不安作用試験の結果を示す。

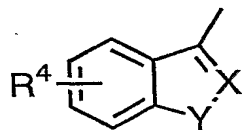
図 4 は、試験例 5 の嗅球摘出ラットにおける抗うつ作用試験の結果を示す。

請 求 の 範 囲

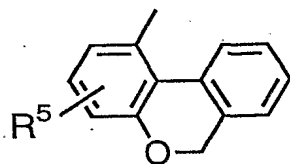
1. MC₄受容体アンタゴニストを有効成分とする不安神経症又はうつ症治療薬。
2. MC₄受容体アンタゴニストが、式[1]



[式中、Ar¹はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基又は置換ナフチル基であり、Ar²はナフチル基、置換ナフチル基、キノリル基、式



(式中、R⁴は水素原子又はハロゲン原子であり、X-YはCH-NH、CH-O、CH-S又はN-Oである。) で表される基又は式



(式中、R⁵は水素原子、水酸基又はC₁₋₁₀アルコキシ基である。) で表される基であり、R¹は水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₁₀アルケニル基、フェニル基、1-シアノエチル基、ピリミジン-2-イル基又はアミジル基であり、R²及びR³は同一又は相異なって水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基であり、A-BはN-CH₂、CH-CH₂、C(OH)-CH₂又はC=CHであり、T¹は単結合、-N(R⁶)- (R⁶は水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基である。)、-O-、-CH=CH-又は-C(=O)-であり、nはT¹が単結合、-CH=CH-又は-C(=O)-のときは1~10の整数であり、T¹が-N(R⁶)-又は-O-のときは2~10の整数である。] で表されるピペ

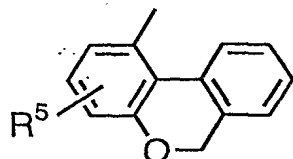
ラジン誘導体又はその医薬上許容される塩である請求の範囲 1 記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

3. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 がナフチル基又は置換ナフチル基である請求の範囲 2 記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

4. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 がナフチル基又は置換ナフチル基であり、 R^1 が水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 $A-B$ が $N-CH_2$ 又は $CH-CH_2$ であり、 T^1 が単結合である請求の範囲 2 記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

5. 置換フェニル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基が 1 又は 2 個置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された 1～3 個の基で置換されたフェニル基であり、置換ナフチル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基が 1 又は 2 個置換したアミノ基から任意に選択された 1～3 個の基で置換されたナフチル基である請求の範囲 2～4 のいずれか記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

6. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 が式

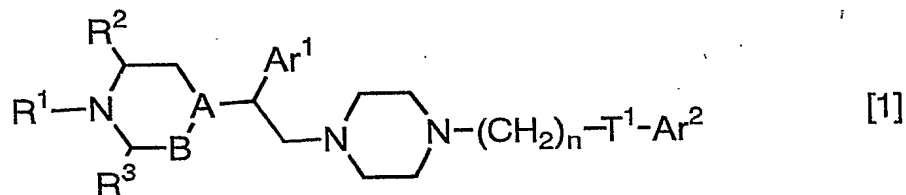


(式中、 R^5 は水素原子、水酸基又は C_{1-10} アルコキシ基である。)であり、 R^1

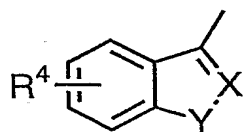
が水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 $A-B$ が $N-CH_2$ 又は $CH-CH_2$ であり、 T^1 が単結合である請求の範囲2記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

7. 置換フェニル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基が1又は2個置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された1～3個の基で置換されたフェニル基である請求の範囲6記載の不安神経症又はうつ症治療薬。

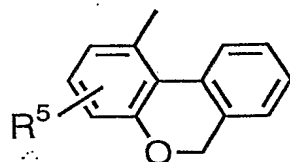
8. 式[1]



[式中、 Ar^1 はフェニル基、置換フェニル基、ナフチル基又は置換ナフチル基であり、 Ar^2 はナフチル基、置換ナフチル基、キノリル基、式



(式中、 R^4 は水素原子又はハロゲン原子であり、 $X-Y$ は $CH-NH$ 、 $CH-O$ 、 $CH-S$ 又は $N-O$ である。)で表される基又は式



(式中、 R^5 は水素原子、水酸基又は C_{1-10} アルコキシ基である。)で表される基であり、 R^1 は水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-10} アルケニル基、フェニル基、1-シアノエチル基、ピリミジン-2-イル基又はア

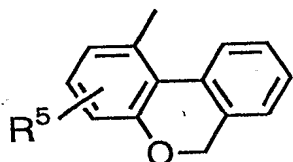
ミジル基であり、 R^2 及び R^3 は同一又は相異なって水素原子又は C_{1-10} アルキル基であり、 $A-B$ は $N-CH_2$ 、 $CH-CH_2$ 、 $C(OH)-CH_2$ 又は $C=CH$ であり、 T^1 は単結合、 $-N(R^6)-$ (R^6 は水素原子又は C_{1-10} アルキル基である。)、 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ 又は $-C(=O)-$ であり、 n は T^1 が単結合、 $-CH=CH-$ 又は $-C(=O)-$ のときは1～10の整数であり、 T^1 が $-N(R^6)-$ 又は $-O-$ のときは2～10の整数である。] で表されるピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

9. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 がナフチル基又は置換ナフチル基である請求の範囲8記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

10. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 がナフチル基又は置換ナフチル基であり、 R^1 が水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 $A-B$ が $N-CH_2$ 又は $CH-CH_2$ であり、 T^1 が単結合である請求の範囲8記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

11. 置換フェニル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基が1又は2個置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された1～3個の基で置換されたフェニル基であり、置換ナフチル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、水酸基、 C_{1-5} アルコキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、ハロゲン原子、アミノ基及び C_{1-6} アルキル基が1又は2個置換したアミノ基から任意に選択された1～3個の基で置換されたナフチル基である請求の範囲8～10のいずれか記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

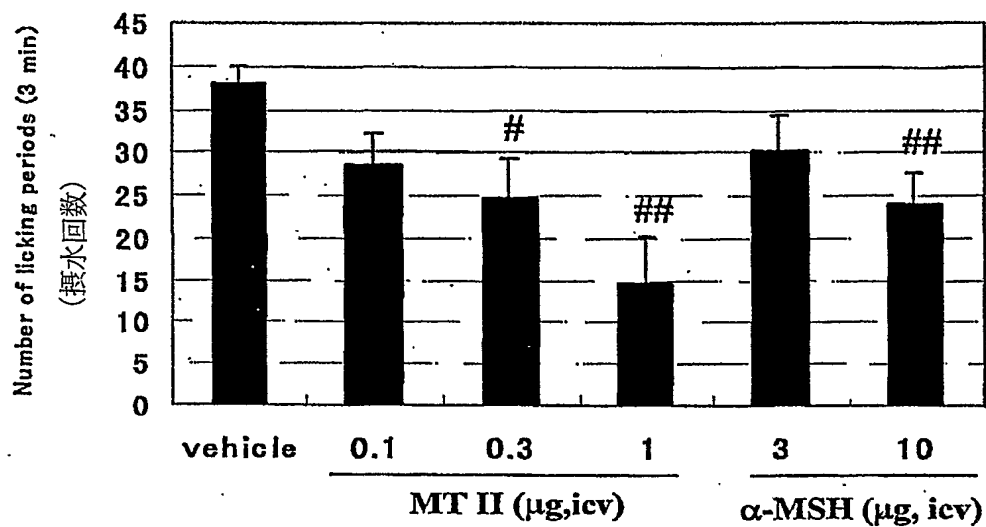
12. 式[1]において、 Ar^1 がフェニル基又は置換フェニル基であり、 Ar^2 が式



(式中、 R^5 は水素原子、水酸基又は C_{1-10} アルコキシ基である。)であり、 R^1 が水素原子、 C_{1-10} アルキル基又は C_{3-8} シクロアルキル基であり、 R^2 及び R^3 が水素原子であり、 $A-B$ が $N-CH_2$ 又は $CH-CH_2$ であり、 T^1 が単結合である請求の範囲8記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

13. 置換フェニル基が C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキル基が1又は2個置換したアミノ基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基及びフェニル基から任意に選択された1～3個の基で置換されたフェニル基である請求の範囲12記載のピペラジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

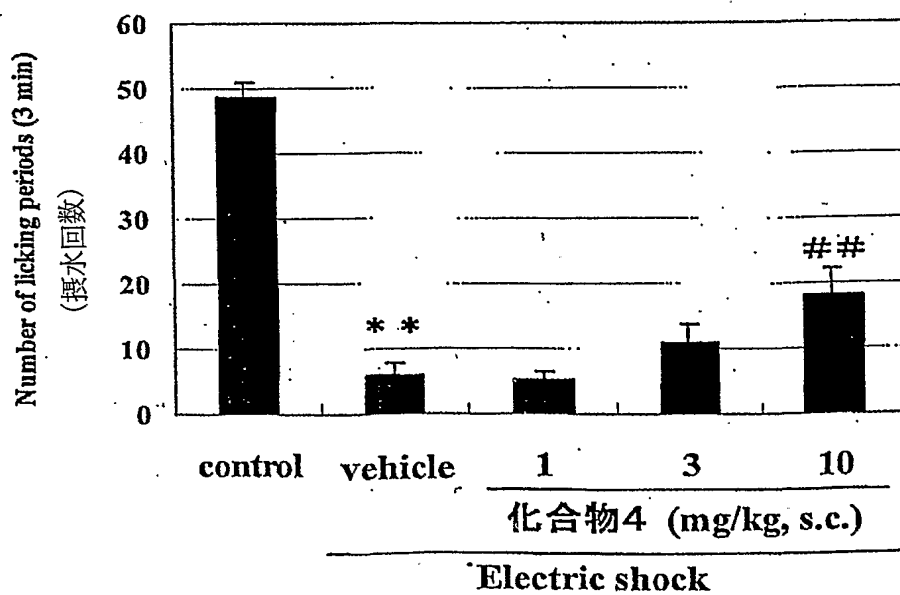
図1



N=7~12

#: p<0.05; ##: p<0.01 vs vehicle

図2

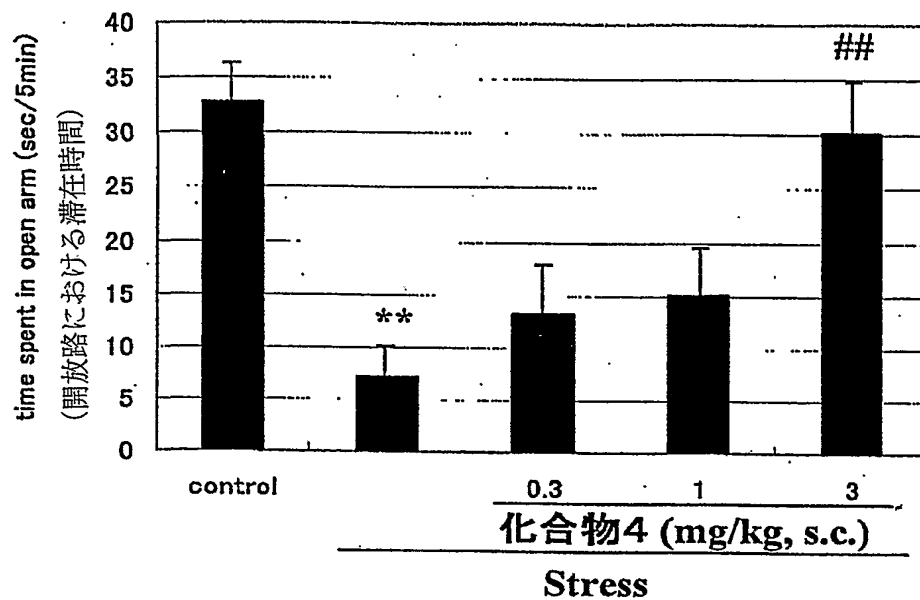


N=10

** : p<0.01 vs control
: p<0.01 vs vehicle

2/2

図3

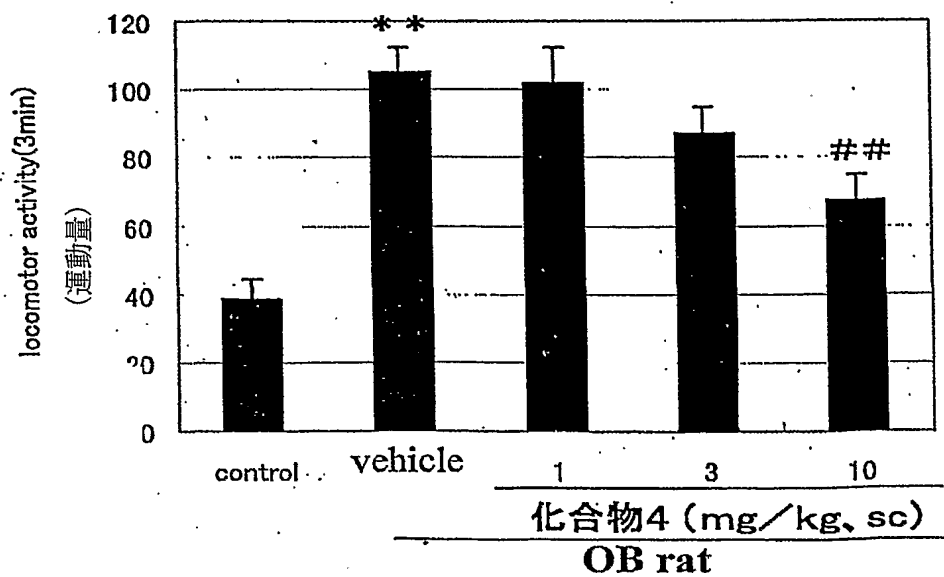


N=10

**: p<0.01 vs control

##: p<0.01 vs vehicle

図4



N=10~11

*: p<0.01 vs control

##: p<0.01 vs vehicle

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/496, 31/495, A61P25/24, 25/22, C07D295/12, 239/42, 215/12, 307/81, 209/14, 333/20, 311/80, 261/20, 211/44, 211/70, 295/06, 295/02, 295/08, 295/14, 21/20, 211/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/496, 31/495, A61P25/24, 25/22, C07D295/12, 239/42, 215/12, 307/81, 209/14, 333/20, 311/80, 261/20, 211/44, 211/70, 295/06, 295/02, 295/08, 295/14, 21/20, 211/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VEDJELEK Z. et al., "Potential antitussives: synthesis and pharmacology of a series of 1-[2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-(2-benzoylpropyl)piperazines", Collect. Czech. Chem. Commun., (1983), Vol.48, No.10, pages 2977 to 2988	1-7,8-13
Y	JP 6-41071 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94), (Family: none) & Database CAPLUS on STN, American Chemical Society (ACS), (Columbus, OH, U.S.A.), DN.121:133963	1-7,8-13
Y	EP 479546 A2 (John Wyeth and Brother Ltd.), 08 April, 1992 (08.04.92), & US 5177078 A & GB 2248616 A & JP 4-257570 A	1-7,8-13
Y	WO 93/14076 A1 (John Wyeth and Brother Ltd.), 22 July, 1993 (22.07.93), & US 5532242 A & GB 2263110 A & EP 620817 A1 & JP 7-502739 A	1-7,8-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 25 September, 2001 (25.09.01)	Date of mailing of the international search report 09 October, 2001 (09.10.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05524

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98/37097 A1 (Wapharm AB), 27 August, 1998 (27.08.98), & EP 1025127 A1	1-7, 8-13
A	KASK A. et al., "Discovery of a novel superpotent and selective melanocortin-4 receptor antagonist (HS024): evaluation <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> ", Endocrinology, (1998), Vol.139, No.12, pages 5006 to 5014	1-7, 8-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05524

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05524

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The subject matter of claim 1 of this application relates to a substance which is not particularly limited in chemical structure as long as it functions as an antagonist for a melanocortin receptor subtype MC₄, and which is usable as an active ingredient for a remedy for anxiety neurosis or depression.

In contrast thereto, the subject matter of claim 8 of this application relates to a compound itself represented by the formula [1] shown therein.

In claim 2 and the subsequent claims wherein claim 1 is cited, the MC₄ receptor antagonist is specified, i.e., is a compound represented by formula [1]. However, according to a statement in this description, page 1, lines 6 to 5 from the bottom and the cited document shown in this international search report, page 2 "C. Documents Considered to be Relevant," a substance itself which is active as an MC₄ receptor antagonist was already known before the priority date for this application. Claims 1 to 13 are hence considered to have two inventive concepts, i.e., one consisting of an invention relating to the specific novel compound and a medical application thereof which are described in claim 8 and the subsequent claims and one consisting of an invention relating to a novel medical application of a known substance classified into the group of substances which are active as an MC₄ receptor antagonist. Therefore, the two groups of inventions are not considered to be a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/496, 31/495, A61P25/24, 25/22, C07D295/12, 239/42, 215/12, 307/81, 209/14, 333/20, 311/80, 261/20, 211/44, 211/70, 295/06, 295/02, 295/08, 295/14, 21/20, 211/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/496, 31/495, A61P25/24, 25/22, C07D295/12, 239/42, 215/12, 307/81, 209/14, 333/20, 311/80, 261/20, 211/44, 211/70, 295/06, 295/02, 295/08, 295/14, 21/20, 211/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	VEDJELEK Z. et al, Potential antitussives: synthesis and pharmacology of a series of 1-[2-amino-2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-(2-benzoylpropyl)piperazines, Collect. Czech. Chem. Commun., 1983, Vol. 48, No. 10, pages 2977 to 2988	1-7, 8-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.09.01

国際調査報告の発送日

09.10.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 6-41071 A(大正製薬株式会社) 15. 2月. 1994(15. 02. 94) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), (Columbus, OH, USA), DN. 121:133963	1-7, 8-13
Y	EP 479546 A2(John Wyeth and Brother Ltd.) 8. 4月. 1992(08. 04. 92) & US 5177078 A & GB 2248616 A & JP 4-257570 A	1-7, 8-13
Y	WO 93/14076 A1(John Wyeth and Brother Ltd.) 22. 7月. 1993(22. 07. 93) & US 5532242 A & GB 2263110 A & EP 620817 A1 & JP 7-502739 A	1-7, 8-13
A	WO 98/37097 A1(WAPHARM AB) 27. 8月. 1998(27. 08. 98) & EP 1025127 A1	1-7, 8-13
A	KASK A. et al, Discovery of a novel superpotent and selective melanocortin-4 receptor antagonist (HS024): evaluation <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> , Endocrinology, 1998, Vol.139, No.12, pages 5006 to 5014	1-7, 8-13

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

(第Ⅱ欄 の続き)

本願の請求の範囲1記載の発明は、メラノコルチン受容体サブタイプMC₄に関して、該受容体に対するアンタゴニストという機能を有するものであれば、その化学構造を特段問わず、不安神経症又はうつ症の治療薬の有効成分として使用できるということに係るものである。

これに対して、本願の請求の範囲8記載の発明は、そこに記載される式[1]で表される化合物自体に係るものである。

請求の範囲1を引用する形式で記載された請求の範囲2以降には、上記MC₄受容体アンタゴニストとしては、上記式[1]で表される化合物に特定されているが、本願明細書第1頁下から6～5行目の記載及びこの国際調査報告の第2ページ「C. 関連すると認められる文献」において記載した引用文献によれば、MC₄受容体アンタゴニストという活性を有する物質自体については本願の優先日前にすでに公知であって、してみると、請求の範囲1乃至13には、出願人が請求の範囲8以降に記載される特定の新規化合物の発明及びその医薬用途発明と、MC₄受容体アンタゴニストという活性を有するという概念に括られる公知物質の新規医薬用途発明という2つの発明概念が混在しているものと認められ、したがって、上記2つの発明どうしは、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらない。